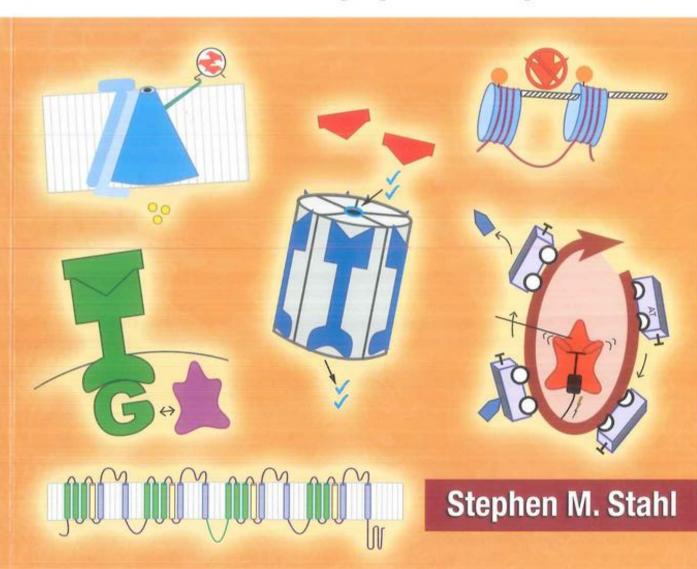
Quinta Edición

Psicofarmacología Esencial de Stahl

Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas





Psicofarmacología esencial de Stahl

Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas

Quinta edición

Desde 1996, estudiantes y profesionales de la salud mental de todo el mundo han recurrido a la *Psicofarmacología esencial de Stahl* como la fuente de información más legible sobre los fundamentos de la psicofarmacología, la enfermedad y los mecanismos de los fármacos. 25 años después, la quinta edición de este *bestseller* da continuidad al orgulloso legado del Dr. Stahl.

La quinta edición del libro de texto esencial de psicofarmacología del Dr. Stahl, establecido desde hace tiempo como la fuente preeminente en su campo, ya está aquí. Con su uso de iconos y figuras que forman el "lenguaje visual" único del Dr. Stahl, esta obra es la fuente de información más legible sobre los mecanismos de las enfermedades y los fármacos para todos los estudiantes y profesionales de la salud mental que buscan comprender y utilizar la terapéutica actual, y anticipar el futuro de nuevos medicamentos.

Todos los aspectos del libro han sido actualizados, con la claridad explicativa que sólo el Dr. Stahl puede aportar. La nueva edición incluye más de 500 figuras nuevas o actualizadas, un esquema de color intuitivo, 14 nuevos usos para fármacos antiguos y 18 fármacos totalmente nuevos; se incluye también la psicosis de la enfermedad de Parkinson, los síntomas conductuales de la demencia y las características mixtas en los episodios depresivos mayores, así como información ampliada sobre los usos médicos del cannabis y la psicoterapia asistida por alucinógenos.



La oportunidad de revisar y comentar la 5º edición de la Psicofarmacologia Esencial de Stahl es un verdadero placer. La profundidad y comprensión de esta edición se plasma como una visión fresca de todo lo que querríamos saber en el área de la psicofarmacología, incluyendo la integración de la información de neurociencia básica y clínica. La claridad como herramienta de enseñanza para cualquier nivel de educación y sofisticación es notable, al igual que la facilidad para leer y disfrutar del conjunto único de figuras y tablas. El libro representa un punto de inflexión con respecto a la oferta habitual que se nos ofrece a la hora de profundizar en los misterios de nuestro cuerpo. En resumen, esta 5ª edición no es una simple reelaboración de las ediciones anteriores, sino una visión totalmente nueva. Representa un modelo para la forma en que deberíamos cubrir otras áreas de la neurociencia.

> Ellen Frank, PhD, Profesora Emérita Distinguida de Psiquiatría, Universidad de Pittsburgh Escuela de Medicina de Pittsburgh

¿Se puede mejorar un libro de texto clásico de psicofarmacología? Sí. Actualizada, rediseñada y con ilustraciones mejoradas, esta 5º edición del texto "imprescindible" de Stephen Stahl es exhaustiva, legible y está maravillosamente presentada.

Profesor David Castle, MD, FRANZCP, FRCPsych, Director científico, Centro de intervenciones complejas, Centro de adicciones y salud mental, Toronto, Canadá; y Profesor, Universidad de Toronto

Esta nueva edición de un libro de texto ya clásico es magnífica. A diferencia de la mayoría de los otros volúmenes sobre psicofarmacología, está organizado en torno a los mecanismos biológicos, y utiliza ese marco para revisar las últimas investigaciones. Otra característica única es el uso de ilustraciones sorprendentemente fáciles de leer, que arrojan luz sobre muchas vías que, de otro modo, serían difíciles de entender para los no especialistas.

Dr. Joel Paris, profesor emérito de psiquiatría de la Universidad McGill y autor de "Nature and Nurture in Mental Disorders: A Gene-Environment Model".

Aunque los efectos de los fármacos en la mente, a través del cerebro, han preocupado a los seres humanos desde los albores de la historia, la disciplina científica de la psicofarmacología no se ha desarrollado hasta los tiempos modernos. Desde sus inicios, la psicofarmacología siempre se ha beneficiado de un ciclo virtuoso en el que la ciencia informa a la práctica clínica y las cuestiones clínicas impulsan a la ciencia. Esto es lo que ahora suele denominarse "Medicina traslacional", un enfoque que siempre ha sido fundamental para la Psicofarmacología. Aunque este enfoque es admirable, conlleva desafíos para los estudiantes, científicos y clínicos que desean aprender

o mantenerse al día con una base de conocimientos tan diversa, rica y en rápida evolución. Psicofarmacología esencial satisface admirablemente estas necesidades para todos los que desean aprender o desarrollar sus habilidades y conocimientos sobre psicofarmacología. Escrito por el Dr. Stahl, clínico, científico y profesor consumado, el libro abarca todos los campos relevantes de la psicofarmacología de una manera experta y accesible. Las ediciones anteriores han establecido la Psicofarmacología esencial como un texto introductorio y de referencia vital para los estudiantes y los profesionales de la psicofarmacología, así como para todos los científicos con curiosidad acerca del tema. Las ediciones anteriores han establecido a Psicofarmacología esencial como un texto introductorio y de referencia vital para los estudiantes y los profesionales de la psicofarmacología, así como para todos los científicos con interés en el campo. La última edición sigue admirablemente a las anteriores y será sin duda un recurso vital para todos los estudiosos de esta fascinante disciplina.

Profesor Allan Young, Catedrático de Trastornos del humor, Director del Centro de trastornos afectivos, Departamento de medicina psicológica, Instituto de psiquiatría, psicología y neurociencia King's College Londres

Este libro es imprescindible para cualquiera que quiera sumergirse en los psicotrópicos y obtener un conocimiento puntero en una plataforma clara, elegante y accesible.

El profesor Stahl ha conseguido ofrecer conceptos sencillos, pero precisos y vanguardistas, utilizando gráficos y diseños creativos e innovadores. En este sentido, presenta el maridaje perfecto de los conocimientos de la neurociencia con una accesibilidad excepcional.

Encontré este libro sumamente útil para los clínicos avezados, así como para los colegas que se inician en la práctica de la psiquiatría, y lo recomiendo como un complemento esencial para todos los profesionales de la salud mental, así como para los médicos generales con interés en la psiquiatría.

Profesor Joseph Zohar, Director de psiquiatría y de la Clínica de ansiedad y obsesión compulsiva en el Centro médico Sheba, Tel HaShomer, Israel y Profesor de psiquiatría en la Universidad de Tel Aviv, Israel

La Psicofarmacología Esencial de Stahl es, sin duda, el principal libro de texto sobre las bases neurocientíficas de la psicofarmacología. Abarca la neurociencia relevante para entender los psicofármacos y la integra con la farmacología de los principales fármacos utilizados en la práctica. Esta 5º edición está ampliamente revisada y actualizada para incorporar los últimos avances en neurociencia relevantes para la psicofarmacología. El Dr. Stahl ha destilado los últimos avances en neurociencia para renovar completamente esta edición. El talento del Dr. Stahl consiste en hacer que las ideas complejas sean fáciles de entender. No es una hazaña pequeña. Lo hace con explicaciones concisas, diagramas claros y analogías remarcables. Mi favorita es la de los "Fab Four" de la cognición, pero tendrá que leer el libro para descubrir para saber dónde los "Beatles" suben al escenario. Hay muchos libros de texto en este campo, pero éste destaca por la claridad de la explicación y la neurociencia de vanguardia. Haciendo honor a su nombre, es una lectura esencial para psiquiatras, médicos de atención primaria, estudiantes y otros profesionales que tratan a pacientes con enfermedades mentales. También será útil para los estudiantes en prácticas y los neurocientíficos. En resumen, ¡el Dr. Stahl ha vuelto a lograrlo!

Profesor Oliver Howes, MRCPsych, PhD, DM, Profesor de Psiquiatría Molecular, King's College e Imperial College de Londres

La Psicofarmacología Esencial de Stahl hace gala de su nombre como lectura "esencial" para generaciones de psiquiatras y otros profesionales involucrados en la prescripción de medicación psicotrópica a distintos niveles. Su sello distintivo ha sido siempre su accesibilidad, manteniendo al mismo tiempo una profundidad que sigue proporcionando información novedosa y relevante para los clínicos experimentados. La edición actual es aún más notable que sus predecesoras por su capacidad de proporcionar información útil v. de hecho, esencial para los distintos niveles de experiencia. Es notable que algo tan legible y accesible a un nivel muy básico pueda seguir siendo increíblemente informativo incluso para los psicofarmacólogos más experimentados. Los diagramas totalmente revisados son como siempre informativos, comprensibles e incluso entretenidos. Esta edición ha logrado algo que yo creía imposible al mejorar significativamente las ediciones anteriores y al producir un material que es aún más legible e informativo para aquellos con una amplia gama de experiencia.

Richard J. Porter, Profesor de psiquiatría, Jefe del departamento de medicina psicológica y Director de la unidad de investigación clínica de salud mental, Universidad de Otago

Psicofarmacología esencial de Stahl, 5º edición, es realmente el libro de texto de referencia sobre la farmacología de las sustancias psicotrópicas. Es exhaustivo pero muy legible tanto para los estudiantes como para los profesionales. El Dr. Stahl no sólo es un excelente científico, sino también un magnifico educador, que proporciona un profundo conocimiento tanto de los estados de enfermedad como de los mecanismos de los fármacos. Su combinación única de material visual y verbal hace que incluso los temas más complejos sean accesibles. Esta 5º edición ha sido ampliamente revisada

con cientos de figuras nuevas o revisadas, información sobre 18 nuevos medicamentos y docenas de otras adiciones o cambios. Psicofarmacología esencial de Stahl seguirá siendo el único libro de texto de farmacología que recomiendo a mis alumnos.

Dr. Richard C. Shelton, Profesor Charles Byron, Irlanda, Director del centro de depresión y suicidio de la UAB, Departamento de psiquiatría y neurología de la conducta, Director de investigación, Campus médico regional de Huntsville de la UAB, Facultad de medicina, Universidad de Alabama en Birmingham

La Psicofarmacología esencial de Stahl es un clásico en el campo, que es único al proporcionar no sólo una excelente instrucción sobre los mecanismos de acción de los fármacos mediante el uso de iconos atractivos e innovadores, sino también un sentido de la experiencia clínica real de la adaptación de las opciones terapéuticas de los fármacos a los perfiles de los sintomas psiquiátricos.

Trevor W. Robbins, Profesor de Neurociencia Cognitiva, Universidad de Cambridge

La "Psicofarmacología esencial" de Steve Stahl es un clásico, utilizado por clínicos, estudiantes e investigadores de todo el mundo. Para los clínicos es práctico, para los estudiantes es claro y para los investigadores es innovador. Stahl es un clínico experimentado, y su texto está repleto de perlas útiles. Stahl es un experto en los principios de la educación médica; éstos informan el texto y las figuras, y contribuyen a su extraordinario impacto. Por último, Stahl es un investigador creativo, y su planteamiento sobre los medicamentos psiquiátricos proporciona un enfoque innovador. La 5ª edición de la obra es oportuna, dado el trabajo en curso en este campo, y se ha actualizado a fondo para reflejar los avances más recientes.

Dan Stein, profesor y director del Departamento de psiquiatría y salud mental de la Universidad de Ciudad del Cabo

Psicofarmacología esencial de Stahl, 5º edición, es una obra maestra de impecable erudición y del arte de la educación. La firma del Dr. Stahl es la tremenda extensión de conocimientos de este libro que proporciona no sólo la ciencia sino también la claridad en la comprensión de conceptos complejos de la psicofarmacología psiquiátrica. El Dr. Stahl ha demostrado una vez más que es un "educador popular".

Roger S. McIntyre, MD, FRCPC, Profesor de psiquiatría y farmacología, Universidad de Toronto, Canadá Jefe de la unidad de psicofarmacología de los trastornos del humor y presidente y director ejecutivo de la Brain and Cognition Discovery Foundation (BCDF), Toronto, Canadá. Desde su concepción, Psicofarmacología esencial de Stahl ha sido un verdadero tesoro para quienes aprenden y enseñan psicofarmacología y la neurociencia de los trastornos mentales, y como clínico y profesor de medicina he utilizado y recomendado efusivamente cada una de las cuatro ediciones anteriores. Sin embargo, esta nueva 5º edición es la mejor en mi opinión, y vuelve a elevar el listón de los libros de texto en este campo. Se ha revisado exhaustivamente v se ha actualizado por completo sin una gran ampliación del número de páginas, y comprende exhaustivamente la materia a la vez que conserva la claridad y la soltura didáctica por las que es reconocido. Me complace ver que con esta edición se ha pasado a una nomenclatura basada en la neurociencia y que se han añadido muchos fármacos nuevos. Uno de los puntos fuertes de este libro de texto ha sido siempre su atractivo para los estudiantes visuales, así como para los que se basan en el texto, gracias a su gran cantidad de figuras y leyendas. Éstas se han actualizado de forma impresionante con un nuevo esquema de colores y muchas figuras nuevas, de modo que el libro no sólo es exhaustivo y está al día, sino que también es un verdadero placer leerlo y aprender de él.

Peter S. Talbot, MD, FRCPsych, Psiquiatra consultor y Profesor senior honorario, Greater Manchester Mental Health NHS Foundation Trust y Universidad de Manchester La verdad es que este libro tiene un secreto: es obviamente un libro de farmacología, pero esconde una segunda obra, un libro de psicopatología basado en la neurociencia.

Remontándose desde los receptores a las dimensiones psicopatológicas de los trastornos, Stahl tiene su estilo propio, empezando por el uso del "incipit": aquí deja claro lo que nos va a explicar, y dónde tenemos que centrar la atención. ¡Concentración! A continuación, Steve Stahl ofrece una imagen del proceso concreto, esta vez animado en secuencias para ilustrar concretamente la materia de psicofarmacología. Al final, para asegurarse de que realmente se han captado los conceptos, lo repite todo en un práctico resumen, muy útil para consolidar los conocimientos.

Stefano Pallanti, MD, PhD, Profesor de psiquiatría y neurociencias, Director del Instituto de neurociencias -Florencia (1T)

Psicofarmacología esencial de Stahl

Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas

Stephen M. Stahl
Universidad de California en Riverside y San Diego, Riverside y San Diego, California

Asistente editorial

Meghan M. Grady

Ilustraciones

Nancy Muntner



No hemos escatimado esfuerzos a la hora de preparar este libro en aras de ofrecer la información más exacta y actualizada, acorde con los estándares y la práctica aceptados en el momento de la publicación. Aunque algunas historias de casos están tomadas de casos reales, hemos procurado proteger la identidad de los sujetos implicados. En todo caso, el autor, los editores y la casa editorial no pueden asegurar que la información aqui presentada esté totalmente libre de error, mucho menos teniendo en cuenta que los estándares clínicos están continuamente cambiando por la investigación y la regulación. Por lo tanto, los autores, editores y la casa editorial declinan toda responsabilidad por daños directos o indirectos resultantes del uso de la información contenida en este libro. Se recomienda encarecidamente a los lectores que presten especial atención a la información proporcionada por los fabricantes de cualquier fármaco o equipo que piensen utilizar

CAMBRIDGE UNIVERSITY PRESS

University Printing House, Cambridge CB2 8BS, United Kingdom.

Cambridge University Press is part of the University of Cambridge.

Titulo original: Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications/Stephen M. Stahl; editorial assistant, Meghan M. Grady; with illustrations by Nancy Muntner. – Fifth edition.

© Stephen M. Stahl 1996, 2000, 2008, 2013, 2021

Esta publicación tiene copyright. Está sujeta a licencia y no se puede reproducir ninguna parte de la obra sin el permiso escrito de Cambridge University Press.

Quinta edición publicada en inglés por Cambridge University Press en 2021.

Traducción: Arcadio García de León goodwords@cim.es

Revisión científica: Mario Moreno Fernández Ana Belén Sanz Martos Shishir Baliyan José Manuel Fernández García

Edición española de



Grupo Aula Médica, S. I.,
Sede Central Madrid.
C/Gandia, 1, 28007 Madrid
Delegación y almacén
C/Rio Jarama, 132. Nave 3.06. 45007 Toledo
aulamedica@uolamedica.es
ivww.aulamedica.es
ISBN-978-84-7885-698-5
Depósito legal: M-2043-2023

Copyright 2023 edición española de GRUPO AULA MÉDICA, S. L. Todos los derechos reservados Impreso en España

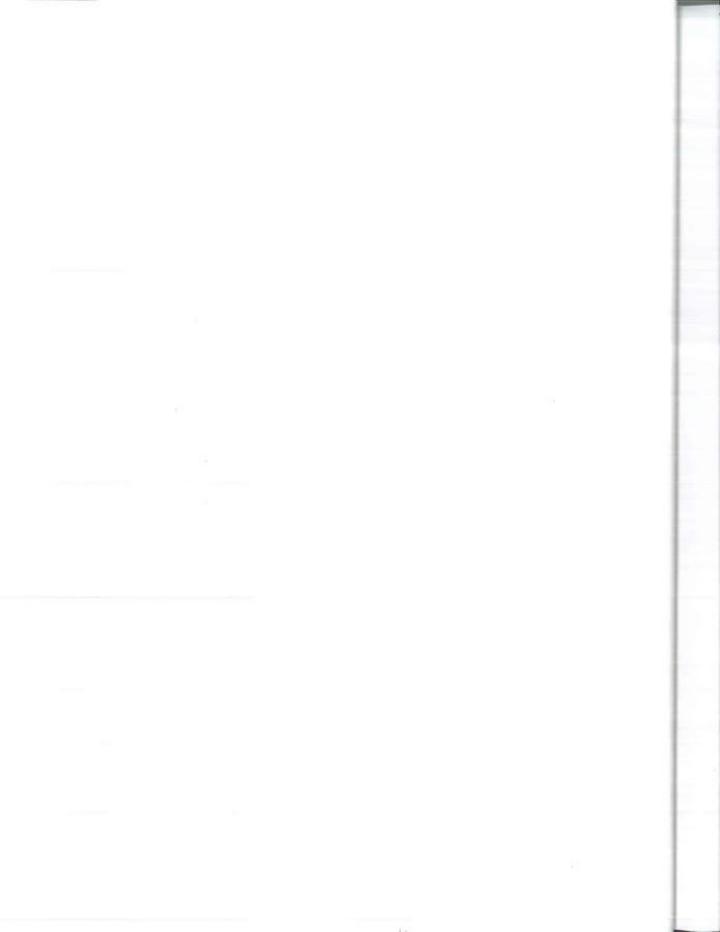
Índice

Prólogo a la quinta edición ix Información sobre CME xiii

- 1 Neurotransmisión química 1
- 2 Transportadores, receptores y enzimas como objetivos de la acción de los psicofármacos 29
- 3 Canales iónicos como objetivos de la acción de los psicofármacos 51
- 4 Psicosis, esquizofrenia y las redes de neurotransmisión de dopamina, serotonina y glutamato 77
- 5 Actuación sobre los receptores de dopamina y serotonina como objetivo en psicosis, humor y más: los denominados "antipsicóticos" 159
- 6 Trastornos del humor y las redes de neurotransmisión de noradrenalina y ácido γ-aminobutírico (GABA) 244
- 7 Tratamientos para los trastornos del humor: los denominados "antidepresivos" y "estabilizadores del humor" 283

- 8 Ansiedad, trauma y su tratamiento 359
- 9 Dolor crónico y su tratamiento 379
- 10 Trastornos del sueño y de la vigilia y su tratamiento: redes de neurotransmisión de histamina y orexina 401
- 11 Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y su tratamiento 449
- 12 Demencia: causas, tratamientos sintomáticos y la red de neurotransmisión de acetilcolina 486
- 13 Impulsividad, compulsividad y adicción 538

Lecturas recomendadas y bibliografía seleccionada 579 Índice terminológico 615



Prólogo a la quinta edición

NOVEDADES DE LA QUINTA EDICIÓN

En esta quinta edición de la Psicofarmacología esencial de Stahl el lector apreciará que todas las figuras del libro han sido revisadas, mejoradas y actualizadas con nuevos colores, sombreados y contornos. Aproximadamente la mitad de las figuras son completamente nuevas. El número de capítulos ha disminuido en uno, con la inclusión de los estabilizadores del humor en los tratamientos para los trastornos del humor; el texto en sí y el número total de figuras y tablas son aproximadamente los mismos en longitud y número, aunque todos los capítulos han sido editados, la mayoría de ellos ampliamente; a continuación se detallan los cambios. El número de referencias se ha duplicado.

En conjunto, se presentan nuevos usos e indicaciones de 14 fármacos y se introducen y analizan 18 fármacos totalmente nuevos.

Los aspectos más destacados de lo que se ha añadido o cambiado desde la cuarta edición incluyen:

- Nueva cobertura del ARN de interferencia (ARNi) en los capítulos de neurociencia básica
- Reestructuración de todos los capítulos para reflejar la nomenclatura basada en la neurociencia, es decir, los fármacos nombrados por su mecanismo de acción y no por su uso
- Así, los fármacos para la depresión no son
 "antidepresivos" sino "inhibidores de la recaptación
 de monoaminas con acción antidepresiva"; los
 fármacos para la psicosis no son "antipsicóticos" sino
 "antagonistas de la serotonina/dopamina con acción
 antipsicótica", etc.
- El capítulo de psicosis tiene:
 - nueva información sobre las vías dopaminérgicas directas e indirectas del estriado
 - nueva información sobre las aminas traza, los receptores y la farmacología
 - revisión de la teoría clásica de la dopamina en la psicosis
 - dos nuevas teorías de la psicosis (serotonina y glutamato)
 - cobertura de la psicosis relacionada con la demencia y la psicosis de Parkinson, además de la psicosis esquizofrénica
 - cobertura actualizada de las nuevas indicaciones de los fármacos previamente aprobados, como lurasidona, cariprazina y brexpiprazol

- describe cinco nuevos fármacos para la psicosis: lumateperona (aprobada), y xanomelina, pimavanserina, agonistas del receptor de aminas traza tipo 1 (RAAT1) y roluperidona (en desarrollo)
- datos actualizados sobre la unión al receptor de todos los fármacos
- nueva cobertura de la discinesia tardía y nuevos tratamientos farmacológicos: deutetrabenazina y valbenazina
- nueva cobertura de los usos de los fármacos serotonina-dopamina para la psicosis que ahora se utilizan con más frecuencia para la depresión
- Los capítulos sobre los trastornos del humor introducen:
 - · nueva cobertura de los estados del humor mixtos
 - nueva cobertura de los subtipos de receptores
 GABA_A (ácido γ-aminobutírico A) y de los sitios de unión a los neuroesteroides
 - nueva cobertura de los factores de crecimiento neurotrófico y la neuroplasticidad en la depresión
 - nueva cobertura de la inflamación en la depresión
 - redefinición de los estabilizadores del humor
 - cobertura nueva/ampliada de levomilnacipran, vortiovetina
 - nueva cobertura del tratamiento de la cognición en la depresión
 - nuevos medicamentos: esteroides neuroactivos, ketamina/esketamina, combinaciones de dextrometorfano, dextrometadona
 - ampliación de la cobertura de los tratamientos de resistencia y aumento de los inhibidores de la recaptación de monoaminas, incluido brexpiprazol, ketamina, esketamina y ensayos con cariprazina, pimavanserina
 - cobertura ampliada de las nuevas hipótesis sobre los cambios neuroplásticos posteriores al tratamiento con antagonistas del NMDA (N-metil-D-aspartato) con ketamina, esketamina y otros
 - cobertura ampliada del tratamiento de la depresión bipolar con nuevas indicaciones y nuevos fármacos lurasidona, cariprazina
- · El capítulo de la ansiedad se actualiza con:
 - eliminación del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) al capítulo de impulsividad
 - cobertura del trastorno de estrés postraumático (TEPT) como trastorno traumático en lugar de trastorno de ansiedad

- énfasis en los sintomas de ansiedad y no en los trastornos de ansiedad
- · El GABA se ha trasladado al capítulo sobre el humor
- revisión de los tratamientos de los trastornos de ansiedad particulares
- énfasis renovado en la combinación de psicoterapia con psicofarmacología para los síntomas de ansiedad
- El capítulo del dolor ofrece:
 - nuevos criterios para el diagnóstico de la fibromialgia
- El capítulo sobre el sueño aporta:
 - una cobertura muy ampliada de la neurociencia de la orexina
 - cobertura ampliada de la neurociencia de la histamina
 - una cobertura muy ampliada de los
 - neurotransmisores a lo largo del ciclo de sueño/vigilia
 - presentación del concepto de diferentes niveles de umbral de fármacos de diferentes mecanismos para inducir el sueño
 - cobertura ampliada de los antagonistas duales de los receptores de la orexina, incluido el nuevo agente lemborexant
 - discusión del nuevo antagonista de la histamina H_p, pitolisant, para la narcolepsia
 - discusión de un nuevo inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND) que promueve la vigilia, solriamfetol
 - debate sobre el ritmo circadiano ampliado
- El capitulo sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tiene;
 - cobertura de múltiples formulaciones de dosis nuevas de metilfenidato y anfetamina
 - discusión de nuevos fármacos en el horizonte: viloxazina, y otros
 - una presentación del concepto de los niveles necesarios para la eficacia de los estimulantes en el TDAH
 - cobertura ampliada del neurodesarrollo en el TDAH
- · El capítulo sobre la demencia ofrece:
 - nueva cobertura de los receptores de acetilcolina y colinérgicos
 - introducción de teorías para los circuitos de memoria frente a la psicosis frente a la agitación en la demencia
 - se ha reducido el énfasis en la hipótesis de la cascada amiloide
 - nuevo énfasis en los nuevos tratamientos que están surgiendo para los síntomas conductuales de la demencia, incluida pimavanserina para la psicosis en la demencia por todas las causas, y brexpiprazol y dextrometorfano/bupropión para la agitación en la enfermedad de Alzheimer
 - cobertura ampliada de la enfermedad de Alzheimer y nueva cobertura de la demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y demencia de Parkinson, características clínicas y neuropatología

- El capitulo final sobre impulsividad, compulsividad y abuso de sustancias:
 - nueva cobertura de las nuevas combinaciones de psicoterapia y fármacos alucinógenos/disociativos para la depresión resistente al tratamiento
 - una cobertura actualizada y ampliada del trastorno por consumo de opiáceos y su tratamiento
 - una cobertura actualizada y ampliada del sistema neurotransmisor endocannabinoide y del uso del cannabis con fines recreativos, de abuso y terapéuticos
 - actualización sobre el éxtasis y la psilocibina
 - actualización de los trastornos impulsivocompulsivos

LO QUE NO HA CAMBIADO EN LA QUINTA EDICIÓN

Lo que no ha cambiado en esta nueva quinta edición es el estilo didáctico de las cuatro primeras ediciones: es decir, este texto intenta presentar los fundamentos de psicofarmacología de forma simplificada y fácilmente legible. Hacemos hincapié en las formulaciones actuales de los mecanismos de la enfermedad y también en los mecanismos de los fármacos. Al igual que en las ediciones anteriores, aunque el número total de referencias se ha duplicado con respecto a la cuarta edición, el texto no está ampliamente referenciado a artículos originales, sino más bien a libros de texto y revisiones y a unos pocos artículos originales seleccionados, con una lista de lectura limitada para cada capítulo, pero que prepara al lector para consultar libros de texto más sofisticados, así como la literatura profesional.

La organización de la información sigue aplicando los principios del aprendizaje programado para el lector, es decir, la repetición y la interacción, que se ha demostrado mejoran la retención. Por lo tanto, se sugiere que los neófitos se acerquen primero a este texto recorriéndolo de principio a fin revisando sólo los gráficos en color y las leyendas de estos gráficos. Prácticamente todo lo que se trata en el texto también se incluye en los gráficos e iconos. Una vez revisados todos los gráficos en color de estos capítulos, se recomienda que el lector vuelva al principio del libro y lea todo el texto completo, repasando al mismo tiempo los gráficos. Una vez leído el texto, se puede volver a repasar rápidamente todo el libro simplemente consultando los distintos gráficos en color del libro. Este mecanismo de uso de los materiales creará un cierto aprendizaje programado al incorporar los elementos de repetición, así como la interacción con el aprendizaje visual a través de los gráficos. Es de esperar que los conceptos visuales aprendidos a través de los gráficos reforzar los conceptos abstractos aprendidos en el texto escrito, especialmente para aquellos de ustedes que son

principalmente "aprendices visuales" (es decir, aquellos que retienen mejor la información visualizando los conceptos que leyendo sobre ellos). Para aquellos que ya están familiarizados con la psicofarmacología, este libro debería proporcionar una lectura fácil de principio a fin. El ir y venir entre el texto y los gráficos debería facilitar la interacción. Después de revisar el texto completo, debería ser sencillo revisar todo el libro volviendo a ver los gráficos.

EXPANSIÓN DE LA FAMILIA DE LIBROS DE PSICOFARMACOLOGÍA ESENCIAL Y DE LOS SERVICIOS EDUCATIVOS

Expansión de los libros de Psicofarmacología esencial

La quinta edición de Psicofarmacología Esencial representa el buque insignia, pero no toda la flota, ya que la serie de "Psicofarmacología esencial" se ha expandido. Para aquellos interesados, ponemos a su disposición toda una serie de libros con información online ampliada que acompañan la quinta edición de la Psicofarmacología esencial.

Ahora hay disponibles seis guías del prescriptor:

- para los fármacos psicotrópicos, Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor, ahora en su séptima edición
- para fármacos psicotrópicos, específicamente para su uso en niños y adolescentes, la Guía del prescriptor de Psicofarmacología esencial de Stahl: niños y adolescentes
- para los fármacos de neurología, Neurofarmacología esencial: Guía del prescriptor, segunda edición
- para los fármacos del dolor: Farmacología esencial del dolor: Guía del prescriptor
- para los fármacos destinados a tratar enfermedades mentales graves, especialmente en el ámbito forense, un nuevo libro, Gestión de los trastornos psicóticos complejos resistentes al tratamiento (con Michael Cummings)
- para el Reino Unido, pronto se publicará una Guía del prescriptor de Cambridge para que los psicofármacos se ajusten a los patrones de práctica del Reino Unido (con Sep Hafizi y Peter Jones)

Para los interesados en saber cómo se aplican el libro de texto y las guías del prescriptor en la práctica clínica, existen ahora tres libros de casos prácticos:

 Estudios de casos: Psicofarmacología esencial de Stahl, que abarca 40 casos de mi propia práctica clínica

- Case Studies, 2ª edición, con casos de la consulta de Tom Schwartz en la Universidad Estatal de Nueva York Syracuse
- Case Studies, 3º edición, con casos del Departamento de Psiquiatria de la Universidad de California Riverside (con Takesha Cooper y Gerald Maguire)

Para aquellos profesores y estudiantes que deseen evaluar objetivamente su experiencia, para buscar el mantenimiento de la certificación para la recertificación de la junta de psiquiatría en EE.UU., y para los antecedentes sobre diseño instruccional y cómo enseñar, hay dos libros:

- Stahl's Self Assessment Examination in Psychiatry: Multiple Choice Questions for Clinicians, ahora en su tercera edición
- · Best Practices in Medical Teaching

Para aquellos interesados en una cobertura visual ampliada de los temas de especialidad en psicofarmacología, existe la serie de Stahl Ilustrados:

- Antidepresivos
- Antipsicóticos: Tratamiento de la psicosis, la manía y la - Estabilizadores del humor
- Ansiedad, estrés y TEPT
- Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
- · Dolor crónico y fibromialgia
- · Abuso de sustancias y trastornos impulsivos
- Violencia: Circuitos neuronales, genética y tratamiento
- · Trastornos del sueño y de la vigilia
- · Demencia

Para obtener consejos y orientaciones prácticas y profundas sobre el manejo, se ha introducido recientemente una serie de Manuales:

- · The Clozapine Handbook (con Ionathan Meyer)
- Handbook of Psychotropic Drug Levels (con Jonathan Meyer)
- Suicide Prevention Handbook (con Christine Moutier y Anthony Pisani)

Por último, hay una serie editada de temas de subespecialidad en constante crecimiento:

- Practical Psychopharmacology (aplicación de estudios basados en la evidencia al tratamiento, con Joe Goldberg)
- Violence in Psychiatry (con Katherine Warburton)
- Decriminalizing Mental Illness (con Katherine Warburton)
- Evil, Terrorism and Psychiatry (con Donatella Marazitti)
- Antidepresivos de próxima generación

- Essential Evidence-Based Psychopharmacology, 2º edición
- · Essential CNS Drug Development
- Cambridge Textbook of Neuroscience for Psychiatrists (con Mary-Ellen Lynall y Peter Jones)

Opciones en línea

Psicofarmacología esencial en línea

Ahora, existe también la opción de acceder a todos estos libros, además de las funciones adicionales, en línea, entrando en *Psicofarmacología esencial* en línea en www. stahlonline.org. Además, www.stahlonline.org está ahora vinculado a

 la revista CNS Spectrums, www.journals.Cambridge. org/CNS,

de la que soy editor jefe, y que es la revista oficial del Neuroscience Education Institute (NEI), gratuita en línea para los miembros del NEI. Esta revista presenta revisiones legibles e ilustradas de temas actuales de psiquiatría, salud mental, neurología y neurociencias, así como de psicofarmacología.

El sitio web de NEi, www.neiglobal.com

- Acceso a los créditos CME para este y otros libros de la serie Stahl
- Acceso al Master Psychopharmacology Program, un programa certificado basado en la evaluación que cubre todo el contenido de la Psicofarmacología Esencial de Stahl
- Venta de diapositivas de PowerPoint descargables de todas las figuras de este libro

Esperamos que el lector pueda apreciar que este es un momento increiblemente emocionante para la neurociencia y la salud mental, creando oportunidades fascinantes para que los clínicos utilicen la terapéutica actual y anticipen los medicamentos futuros que probablemente transformarán el campo de la psicofarmacología. Mis mejores deseos para su etapa en inicial este fascinante viaje.

> Stephen M. Stahl, MD, PhD, DSc (Hon.) En memoria de Daniel X. Freedman, mentor, colega y padre científico A Shakila

Información sobre EMC (educación médica continuada)

Fechas de publicación/vencimiento

Fecha de publicación: 1 de mayo de 2021 Fecha de vencimiento de los créditos de EMC: 1 de mayo de 2024

Objetivos didácticos

Después de completar esta actividad, el lector deberá ser capaz de lo siguiente:

- Describir la neuropatología subyacente de los trastornos de salud mental
- Describir los objetivos neurobiológicos diferenciales de los medicamentos psicotrópicos
- Relacionar los mecanismos de los medicamentos psicotrópicos con sus objetivos clínicos

Declaraciones de acreditación y designación de créditos

El Neuroscience Education Institute (NEI) está acreditado por el Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) para impartir formación médica continua a los médicos.

El NEI designa este material para un máximo de 61,5 Créditos AMA PRA Categoría 1TM. Los médicos deben reclamar sólo los créditos correspondientes a su grado de participación en la actividad.

Enfermeras y asistentes médicos: para sus requisitos de CE, la ANCC y la NCCPA aceptarán Créditos AMA PRA Categoría 1™ de organizaciones acreditadas por la ACCME. El contenido de esta actividad pertenece a la farmacología y equivale a 61,5 horas de educación continua en farmacoterapia.

Postest opcionales e instrucciones para obtener créditos CME

Existen postest opcionales y certificados de créditos CME para cada sección temática del libro (un total de nueve secciones). Hay una tasa para cada postest (varía según la sección) de la cual están exentos los miembros del NEI.

- 1. Lea la sección temática deseada
- Supere la prueba posterior correspondiente (con una puntuación del 70% o más), disponible únicamente en línea en www.neiglobal.com/CME (en la sección "Book")
- 3. Imprima su certificado

¿Preguntas? llame al 888-535-5600, o envie un correo electrónico a CustomerService@neiglobal.com

Revisión por pares

El contenido fue revisado por un MD, PsyD o PhD especializado en psiquiatría para garantizar la exactitud científica y la relevancia médica de la información presentada así como su independencia. El NEI se responsabiliza del contenido, la calidad y la integridad científica de esta actividad de CME.

Declaraciones sobre conflictos de intereses

Todas las personas en posición de influir o controlar el contenido deben revelar cualquier relación financiera relevante. Aunque los posibles conflictos de intereses se identifican y resuelven antes de la presentación de la actividad, corresponde al participante determinar si los intereses externos reflejan un posible sesgo en la exposición o en las conclusiones presentadas.

Autor

Stephen M. Stahl, MD, PhD, DSc (Hon.)

Profesor clínico, Departamento de psiquiatría y neurociencia, Universidad de California, Facultad de medicina de Riverside, Riverside, CA Profesor adjunto, Departamento de psiquiatría

Profesor adjunto, Departamento de psiquiatría, Universidad de California, Facultad de medicina de San Diego, La Jolla, CA

Profesor Honorario Visitante Senior, Universidad de Cambridge, Cambridge, Reino Unido

Director de los Servicios de psicofarmacología, Departamento de hospitales estatales de California, Sacramento, CA

Subvención/investigación: Acadia, Avanir, Braeburn, Intra-Cellular, Ironshore, Lilly, Neurocrine, Otsuka, Sunovion

Consultor/asesor: Acadia, Alkermes, Allergan, Arbor, Axovant, Axsome, Celgene, ClearView, Concert, EMD Serono, Eisai, Ferring, Impel, Intra-Cellular, Ironshore, Janssen, Lilly, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sage, Servier, Sunovion, Takeda, Taliaz, Teva, Tonix, Tris, Vifor Speakers Bureau: Acadia, Lundbeck, Otsuka, Perrigo, Servier, Sunovion, Takeda, Vertex Miembro de la Junta: Genomind

Editora de contenidos

Meghan M. Grady, licenciada

Vicepresidenta, Desarrollo de Contenidos, Neuroscience Education Institute, Carlsbad, CA No hay relaciones financieras que declarar.

Personal editorial

Gabriela Alarcón, PhD

Redactora médica, Neuroscience Education Institute, Carlsbad, CA

Todas las relaciones financieras de la Dra. Alarcón son a través de su cónyuge/pareja.

Empleada (cónyuge/pareja): Ashfield Healthcare Communications

Pares revisores

William M. Sauvé, MD

Director Médico Regional, Greenbrook TMS NeuroHealth Centers, Virginia Speakers Bureau: Avanir

Donna M. Wilcock, PhD

Decana Adjunta de Biomedicina; Directora Asociada de Divulgación y Asociaciones; Centro Sanders-Brown sobre el Envejecimiento; Profesora Sweeney-Nelms de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer, Centro de la Enfermedad de Alzheimer; Profesora Asociada del Departamento de Fisiología; Facultad de Medicina de la Universidad de Kentucky, Lexington, KY

Consultor/Asesor: AC Immune, Alector, AvroBio

El comité de planificación, el personal de redacción y de diseño y el resto de los revisores no tienen relaciones financieras que declarar.

Declaración de uso fuera de ficha (off-label)

Esta actividad educativa puede incluir la discusión de usos fuera de ficha y/o en investigación de agentes que no cuentan actualmente con una ficha técnica para dicho uso por parte de la FDA. Por favor, consulte la información de prescripción del producto para la divulgación completa de los usos indicados en la ficha técnica.

Competencia cultural y lingüística

En este enlace se puede encontrar una variedad de recursos que abordan la competencia cultural y lingüística: www.neiglobal.com/go/cmeregs.

Apoyo

Esta actividad está apoyada únicamente por el proveedor, NEI.

Neurotransmisión química

Base de neurotransmisión anatómica versus química 1
Estructura general de una neurona 2
Principios de la neurotransmisión química 5
Neurotransmisores 5
Neurotransmisión: clásica, retrógrada y de volumen 6
Acoplamiento excitación-secreción 8
Cascadas de transducción de señal 9
Resumen 9
La formación de un segundo mensajero 11
Más allá del segundo mensajero hasta los mensajeros fosfoproteicos 13

Más allá del segundo mensajero hasta una cascada de fosfoproteínas que desencadena la expresión génica 15
Cómo la neurotransmisión desencadena la expresión génica 18
Mecanismo molecular de la expresión génica 18
Epigenética 23
¿Cuáles son los mecanismos moleculares de la epigenética? 23
Cómo la epigenética mantiene o cambia el statu quo 24
Una breve nota sobre el ARN 26
Empalme alternativo 26
El ARN de interferencia 26

Resumen 28

La psicofarmacología moderna es, en gran medida, una historia basada en la neurotransmisión química. Para comprender las acciones de los fármacos sobre el cerebro, para asimilar el impacto de las enfermedades sobre el sistema nervioso central y para interpretar las consecuencias conductuales de los medicamentos psiquiátricos, debemos adquirir una buena fluidez en el lenguaje y los principios de la neurotransmisión química. El estudiante de psicofarmacología no puede pasar por alto la importancia de este hecho. Este capítulo constituye la cimentación del conjunto del libro y servirá como hoja de ruta para el viaje a través de uno de los temas más fascinantes de la ciencia actual: la neurociencia y la acción de los trastornos y de los fármacos sobre el sistema nervioso central.

BASE DE NEUROTRANSMISIÓN ANATÓMICA VERSUS QUÍMICA

¿Qué es la neurotransmisión? La neurotransmisión puede ser descrita de muchas maneras: anatómicamente, químicamente, eléctricamente... La base anatómica de la neurotransmisión la forman las neuronas (Figuras 1-1 a 1-3) y las conexiones entre ellas, denominadas sinapsis (Figura 1-4). Esto podría etiquetarse como la disposición anatómica del sistema nervioso: un complejo de conexiones sinápticas "cableadas" entre las neuronas, no muy distinto de si imagináramos millones de líneas telefónicas conectadas a través de miles de millones

de cables. De este modo, la disposición anatómica del cerebro resulta un complejo diagrama de cableado, que transporta impulsos eléctricos allí donde se conecte la "línea" (es decir, en una sinapsis). Las sinapsis se pueden formar en muchas partes de una neurona, no solo en las dendritas como sinapsis axodendríticas, sino también en el soma como sinapsis axosomáticas, e incluso en el principio y en el final de los axones (sinapsis axoaxonales) (Figura 1-2). Esas sinapsis se consideran "asimétricas" dado que la comunicación está estructuralmente diseñada para ir en una sola dirección; es decir, anterógrada desde el axón de la primera neurona a la dendrita, soma, o axón de la segunda neurona (Figuras 1-2 y 1-3). Esto significa que hay elementos presinápticos que difieren de los elementos postsinápticos (Figura 1-4). Específicamente, el neurotransmisor queda embutido en el terminal del nervio presináptico, como la munición en un arma cargada, y después es disparado en la neurona postsináptica para llegar hasta sus receptores.

Las neuronas son las células de comunicación química en el cerebro. El cerebro humano está formado por billones de neuronas, cada una unida a su vez a miles de otras neuronas. De este modo, el cerebro tiene billones de conexiones especializadas conocidas como sinapsis. Las neuronas tienen muchos tamaños, longitudes y formas que determinan sus funciones. La localización dentro del cerebro también determina su función. Cuando las neuronas funcionan mal, pueden darse sintomas conductuales. Cuando los fármacos alteran la función

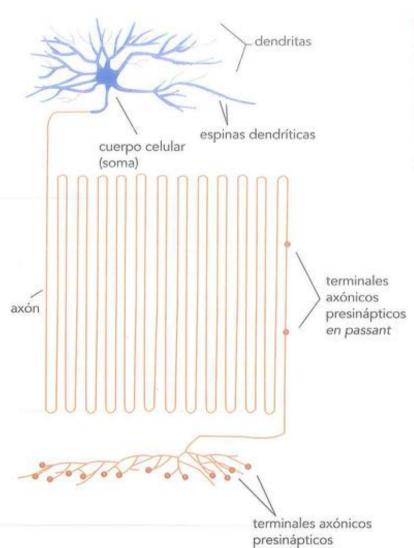


Figura 1-1 Estructura general de la neurona. Esta es una interpretación artística de la estructura general de una neurona. Todas las neuronas tienen un cuerpo celular conocido como soma, que es el centro de mando del nervio y contiene el núcleo de la cétula. Todas las neuronas están también estructuralmente configuradas para enviar y recibir información. Las neuronas mandan información a través de un axón que forma terminales presinápticos al pasar cerca de las neuronas ("en passant") o cuando este termina.

neuronal, los síntomas conductuales pueden aliviarse, empeorar o aparecer.

Estructura general de una neurona

Aunque este libro describirá a menudo las neuronas con una estructura genérica (como se muestra en las Figuras 1-1 a 1-3), lo cierto es que muchas neuronas tienen estructuras únicas dependiendo de su ubicación en el cerebro y de su función. Todas las neuronas tienen un cuerpo celular conocido como soma y están preparadas estructuralmente para recibir información de otras neuronas a través de las dendritas, a veces vía las espinas dendríticas y a menudo a través de un "frondoso árbol" de dendritas (Figura 1-2). Las

neuronas están también estructuralmente preparadas para enviar información a otras neuronas por medio de un axón, el cual forma terminales axónicos presinápticos conforme pasa el axón ("en passant" Figura 1-1) o al terminar el axón (terminales axónicos presinápticos, Figura 1-1 a 1-4).

La neurotransmisión tiene una infraestructura anatómica, pero se trata fundamentalmente de una operación química muy elegante. En paralelo con la disposición anatómica del sistema nervioso se presenta la disposición química del sistema nervioso, que forma la base química de neurotransmisión, definiendo el modo en que las señales químicas son codificadas, descodificadas, transducidas y enviadas. La comprensión

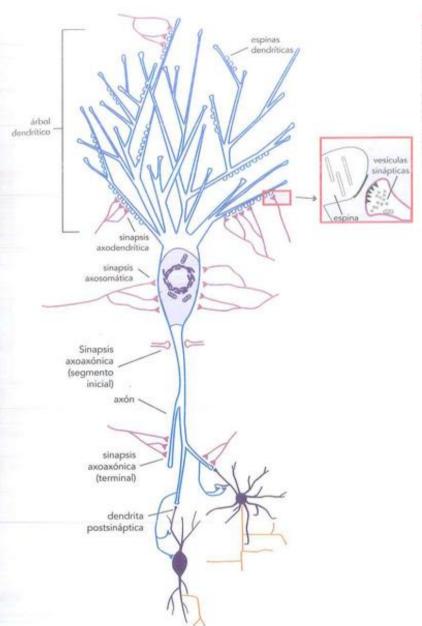


Figura 1-2 Conexiones axodendríticas, axosomáticas y axoaxónicas. Una vez que las neuronas se desplazan, estas forman sinapsis. Como muestra esta Figura, las conexiones sinápticas pueden formarse no solo entre el axón y las dendritas de dos neuronas (axodendrítica) sino también entre el axón y el soma (axosomática) o los axones de dos neuronas (axoaxónica). La comunicación es anterógrada desde el axón de la primera neurona a la dendrita, soma o axón de la segunda neurona.

de los principios de neurotransmisión química es un requisito fundamental para manejar con soltura el funcionamiento de los agentes psicofarmacológicos, porque estos van dirigidos hacia las moléculas principales implicadas en la neurotransmisión. La selección de objetivos farmacológicos de las zonas químicas específicas que ejercen influencia sobre la neurotransmisión se trata en los Capítulos 2 y 3.

La comprensión de la disposición química del sistema nervioso también es un requisito previo para que el clínico pueda desempeñar su labor con una sólida base neurobiológica y así poder traspasar los nuevos y sorprendentes hallazgos de los circuitos cerebrales, la captación funcional de neuroimagen y la genética a la práctica clínica. Esto podrá ayudar a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos

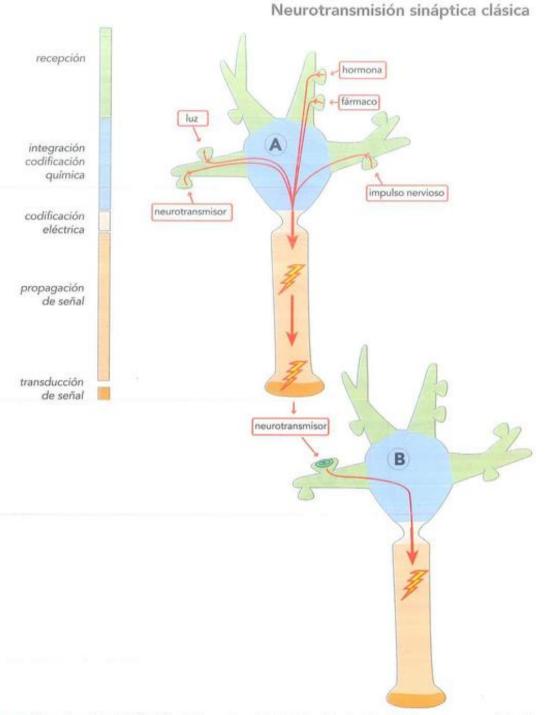


Figura 1-3 Neurotransmisión sináptica clásica. En la neurotransmisión sináptica clásica, la estimulación de una neurona presináptica (por ejemplo por neurotransmisores, luz, fármacos, hormonas, impulsos nerviosos) provoca impulsos eléctricos que son enviados a su terminal axónico. Estos impulsos eléctricos se transforman en mensajeros químicos y son liberados para estimular a los receptores de una neurona postsináptica. Así, aunque la comunicación dentro de una neurona puede ser eléctrica, la comunicación entre neuronas es química.

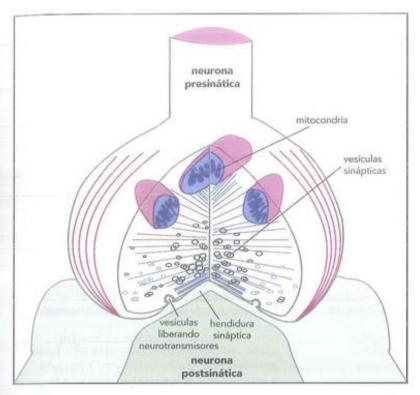


Figura 1-4 Sinapsis ampliada. La sinapsis aparece aquí ampliada conceptualmente, mostrando las estructuras especializadas que posibilitan la neurotransmisión química. Especificamente, una neurona presináptica envía su terminal axónico para formar una sinapsis con la neurona postsináptica. La energía para la neurotransmisión desde la neurona presináptica procede de la mitocondria de esta. Los neurotransmisores químicos son almacenados en pequeñas vesículas, preparadas para liberarlos al estimularse la neurona presináptica. La hendidura sináptica es el espacio entre la neurona presináptica y la postsináptica; contiene proteínas, y el andamiaje y formas moleculares de "pegamento sináptico" que refuerza la conexión entre las neuronas. Los receptores están presentes a ambos lados de la hendidura y son elementos clave de la neurotransmisión química.

psiquiátricos y sus síntomas. A lo largo del resto del libro se explica la química de la neurotransmisión en regiones cerebrales específicas y cómo estos principios se aplican a diversos trastornos psiquiátricos concretos y su tratamiento con los distintos fármacos psicotrópicos específicos.

PRINCIPIOS DE LA NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA

Neurotransmisores

Hay más de una docena de neurotransmisores identificados o supuestos en el cerebro. Para los psicofarmacólogos, es fundamental conocer bien los seis sistemas neurotransmisores sobre los que se dirigen los fármacos psicotrópicos:

serotonina noradrenalina dopamina acetilcolina

glutamato GABA (ácido γ-aminobutírico)

Cada uno de estos se trata detalladamente en los capítulos clínicos relacionados con los fármacos específicos que actúan sobre ellos. También existen otros neurotransmisores y neuromoduladores importantes, como la histamina y diversos neuropéptidos y hormonas, que son mencionados brevemente en los capítulos clínicos de este libro.

Algunos de los neurotransmisores que se producen pueden parecerse a los fármacos; se les ha llamado "la farmacopea de Dios". Por ejemplo, es bien conocido que el cerebro fabrica su propia morfina (a saber, la β-endorfina) y su propia marihuana (por ej., endocannabinoides). El cerebro puede incluso fabricar su propio Prozac o Xanax... ¡y hasta sus propios alucinógenos! Los fármacos con frecuencia imitan a los neurotransmisores naturales del cerebro, y en algunos casos el descubrimiento de nuevos fármacos ha precedido al de los neurotransmisores naturales. Así, la morfina se usaba en la práctica clínica antes de

descubrirse la β-endorfina; la marihuana se fumaba antes de descubrirse los receptores cannabinoides y la anandamida; las benzodiacepinas Valium (diazepam) y Xanax (alprazolam) ya se prescribían antes del descubrimiento de los receptores benzodiacepínicos; y los antidepresivos amitriptilina (Elavil) y fluoxetina (Prozac) entraron en la práctica clínica antes de la clarificación molecular de las zonas de transporte serotoninérgico. Esto subraya el hecho de que la gran mayoría de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central intervienen en el proceso de la neurotransmisión. De hecho, aparentemente, a veces esto ocurre de un modo tal que imita las acciones del propio cerebro, cuando el cerebro usa sus propias sustancias químicas.

El input que recibe cualquier neurona puede implicar varios neurotransmisores diferentes que llegan de muchos circuitos neuronales diferentes. La comprensión de estos inputs a las neuronas dentro de circuitos funcionales puede aportar una base racional para la selección y combinación de agentes terapéuticos. Este tema se expone ampliamente en cada capítulo para los distintos trastornos psiguiátricos. La idea es que, para que el psicofarmacólogo moderno pueda influir sobre la neurotransmisión anormal en pacientes con trastornos psiquiátricos, podría ser necesario actuar sobre neuronas en circuitos específicos. Dado que estas redes de neuronas envian y reciben información por medio de toda una variedad de neurotransmisores, podría resultar no solo racional sino necesario el empleo de múltiples fármacos con múltiples acciones neurotransmisoras para pacientes con trastornos psiquiátricos, especialmente cuando el empleo de agentes individuales con mecanismos neurotransmisores individuales no muestran eficacia sobre los síntomas.

Neurotransmisión: clásica, retrógrada y de volumen

La neurotransmisión clásica comienza con un proceso eléctrico por el cual las neuronas envían impulsos eléctricos de una parte de la célula a otra parte de la misma célula a través de sus axones (ver neurona A de la Figura 1-3). Sin embargo, estos impulsos eléctricos no saltan directamente a las otras neuronas. La neurotransmisión clásica entre neuronas implica que una neurona lance un mensajero químico, o neurotransmisor, a los receptores de una segunda neurona (ver la sinapsis entre la neurona A y la neurona B en la Figura 1-3). Esto sucede frecuentemente, pero no exclusivamente en las zonas de las conexiones sinápticas. En el cerebro humano, cada una de las cien mil millones de neuronas realiza miles de sinapsis con otras neuronas a través de billones de sinapsis de neurotransmisión química.

La comunicación entre todas estas neuronas en las sinapsis es química, no eléctrica. Es decir, un impulso eléctrico en la primera neurona se convierte en una señal química en la sinapsis entre esta y una segunda neurona en un proceso conocido como acoplamiento de excitación-secreción, el primer paso de la neurotransmisión química. Esto ocurre predominantemente, aunque no siempre, en una dirección: del terminal axónico presináptico a una segunda neurona postsináptica (Figura 1-2 y 1-3). Finalmente, la neurotransmisión continúa en la segunda neurona ya sea convirtiendo la información química de la primera neurona de nuevo en un impulso eléctrico en la segunda neurona o, tal vez de un modo más "elegante", la información química de la primera neurona desencadena una cascada de mensajes químicos posteriores dentro de la segunda neurona para cambiar el funcionamiento molecular y genético de esa neurona (Figura 1-3).

Un interesante giro en la neurotransmisión química es la constatación de que las neuronas postsinápticas pueden también "contestar" a sus neuronas presinápticas. Esta contestación la pueden realizar vía neurotransmisión retrógrada desde la segunda neurona hasta la primera en la sinapsis entre ellas (Figura 1-5, panel derecho). Las sustancias químicas producidas específicamente como neurotransmisores retrógrados en algunas sinapsis incluyen los endocannabinoides (ECs, también conocidos como "marihuana endógena"), los cuales se sintetizan en la neurona postsináptica; estos se liberan y se difunden en receptores presinápticos cannabinoides, tales como el receptor cannabinoide 1 o CB1 (Figura 1-5, panel derecho). Otro neurotransmisor retrógrado es el neurotransmisor gaseoso óxido nítrico (NO), que se sintetiza postsinápticamente y se difunde luego fuera de la membrana postsináptica y dentro de la membrana presináptica para interactuar con el guanosín monofosfato cíclico (cGMP) -objetivos sensibles (Figura 1-5, panel derecho). Un tercer grupo de neurotransmisores retrógrados son los factores neurotróficos tales como el factor de crecimiento neuronal (NGF), el cual es liberado desde los espacios postsinápticos y difundido después a la neurona presináptica, donde se absorbe dentro de vesículas y es transportado de vuelta al núcleo celular por medio de los sistemas de transporte retrógrado para interactuar con el genoma que allí se encuentra (Figura 1-5, panel derecho). Lo que estos neurotransmisores retrógrados tienen que decir a la neurona presináptica y cómo esto modifica o regula la comunicación entre la neurona pre y postsináptica son temas actuales de intensa y activa investigación. Además de la neurotransmisión retrógrada o "inversa" en las sinapsis, ciertas neurotransmisiones no necesitan ninguna sinapsis en absoluto.

La neurotransmisión sin sinapsis es llamada neurotransmisión de volumen, o neurotransmisión de difusión asináptica (en las Figuras 1-6 a 1-8 se muestran algunos ejemplos). Los mensajeros químicos

Neurotransmisión clásica frente a neurotransmisión retrógrada

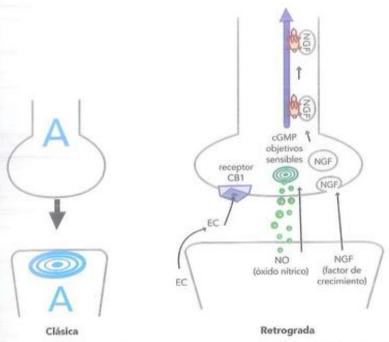


Figura 1-5 Neurotransmisión retrógrada. No toda la neurotransmisión es clásica o anterógrada o de arriba abajo --es decir, desde la presináptica a la postsináptica (izquierda). Las neuronas postsinápticas también pueden comunicarse con las presinápticas de abajo arriba a través de la neurotransmisión retrógrada, de la neurona postsináptica a la presináptica (derecha). Algunos neurotransmisores producidos especificamente como neurotransmisores retrógrados en algunas sinapsis incluyen los endocannabinoides (ECs, o marihuana, endógena), los cuales se sintetizan en la neurona postsináptica, se liberan y difunden hacia los receptores cannabinoides presinápticos tales como el receptor cannabinoide 1 (CB1). El neurotransmisor gaseoso óxido nítrico (NO), que es sintetizado postsinápticamente y luego se difunde tanto fuera de la membrana postsináptica como dentro de la membrana presináptica para interactuar con el guanosín monofosfato cíclico (cGMP) -objetivos sensibles; y los factores neurotróficos tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), que es liberado desde los espacios postsinápticos y se difunde a la neurona presináptica, donde se absorbe dentro de las vesículas y es transportado de vuelta al núcleo celular por medio de sistemas de transporte retrógrados para interactuar allí con el genoma.

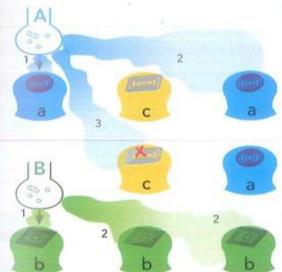


Figura 1-6 Neurotransmisión de volumen. La neurotransmisión también puede ocurrir sin una sinapsis; esto es lo que se llama neurotransmisión de volumen o difusión asináptica. En esta figura, se muestran dos sinapsis en su disposición anatómica (neuronas A y B) comunicándose con sus correspondientes receptores postsinápticos (a y b, flechas 1). Sin embargo, también hay receptores para el neurotransmisor A, neurotransmisor B y el neurotransmisor C, que están distantes de las conexiones sinápticas of del sistema nervioso en su disposición anatómica. Si el neurotransmisor A o B puede difundirse fuera desde su sinapsis antes de ser destruida entonces será capaz de interactuar con otras zonas de receptores correspondientes distantes de sus propias sinapsis (flechas 2). Si el neurotransmisor A o B encuentra un receptor diferente sin ser capaz de reconocerlo (receptor c), no interactuará con ese receptor incluso si este se difunde allí (flecha 3). Así, un mensajero químico enviado de una neurona a otra puede dispersarse por difusión a lugares distantes de la propia sinapsis. La neurotransmisión puede ocurrir en un receptor compatible dentro del radio de difusión del neurotransmisor correspondiente. Esto presenta una analogía con la comunicación moderna con los teléfonos móviles, que funcionan en el radio de transmisión de una antena determinada. Este concepto se denomina sistema nervioso con orientación química, en el que la neurotransmisión ocurre en "ráfagas" químicas. El cerebro es así no solo una colección de cables sino también una sofisticada "sopa química".

enviados de una neurona a otra pueden dispersarse por difusión a lugares distantes de la sinapsis (Figura 1-6). Así, la neurotransmisión puede ocurrir en cualquier receptor compatible dentro del radio de difusión del neurotransmisor, de forma no muy distinta a la comunicación moderna con los teléfonos móviles, que funcionan dentro del radio de transmisión de una determinada antena (Figura 1-6). Este concepto es parte de la disposición química del sistema nervioso, y aquí la neurotransmisión ocurre en "ráfagas" químicas (Figuras 1-6 a 1-8). Por tanto, el cerebro no es solo una colección de cables sino también una sofisticada "sopa química". La disposición química del sistema nervioso es particularmente importante en la mediación

Neurotransmisión de volumen

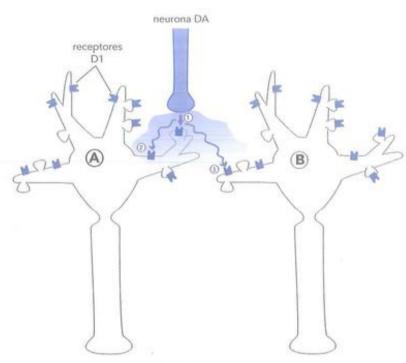


Figura 1-7 Neurotransmisión de volumen: dopamina. Un ejemplo de la neurotransmisión de volumen sería el de la dopamina en la corteza prefrontal. Puesto que hay pocas bombas de recaptación de dopamina en la corteza prefrontal, la dopamina está disponible para difundirse a los emplazamientos de receptores cercanos. Así, la dopamina liberada desde una sinapsis (flecha 1), que tiene como objetivo la neurona postsináptica A, está libre para difundirse aún más en ausencia de una bomba de recaptación y puede alcanzar receptores de dopamina en la misma neurona pero fuera de la sinapsis desde la cual fue liberada, en dendritas vecinas (flecha 2). Aquí también se muestra la dopamina llegando a los receptores extrasinápticos en una neurona vecina (flecha 3).

Neurotransmisión sináptica en 1y difusión a 2 y 3

de las acciones de los fármacos que actúan sobre distintos receptores de neurotransmisores, puesto que tales fármacos actuarán dondequiera que haya receptores relevantes, y no solo donde tales receptores estén inervados con sinapsis, dentro de la disposición anatómica del sistema nervioso. La modificación de la neurotransmisión de volumen ciertamente podría ser una forma principal de funcionamiento de varios fármacos psicotrópicos en el cerebro.

Un buen ejemplo de neurotransmisión de volumen es la acción de la dopamina en el córtex prefrontal. Aquí hay muy pocas bombas de transporte de recaptación de la dopamina (transportadores de dopamina o TDA) para terminar la acción de la dopamina liberada en el córtex prefrontal durante la neurotransmisión. Esto es muy diferente de otras áreas del cerebro tales como el estriado, donde abundan las bombas de recaptación de dopamina. Así, cuando la neurotransmisión dopaminérgica ocurre en una sinapsis en la corteza prefrontal, la dopamina es libre para dispersarse desde esa sinapsis y difundirse a los receptores de dopamina adyacentes para estimularlos, incluso aunque no haya sinapsis en estas zonas de "derrame" (Figura 1-7).

Otro ejemplo importante de neurotransmisión de volumen está en los enclaves de los autorreceptores en las neuronas monoaminérgicas (Figura 1-8). En

el extremo somatodendrítico de la neurona (la parte superior de las neuronas de la Figura 1-8) se encuentran los autorreceptores que inhiben la liberación del neurotransmisor desde el extremo axonal de la neurona (parte inferior de las neuronas de la Figura 1-8). Aunque algunos colaterales axonales recurrentes y otras neuronas monoaminérgicas pueden inervar directamente receptores somatodendríticos, estos "autorreceptores" somatodendríticos también reciben el neurotransmisor de la liberación dendrítica (Figura 1-8, panel central y derecho). Aquí no hay sinapsis, ni vesículas sinápticas, solo el neurotransmisor aparentemente "derramado" desde la neurona sobre sus propios receptores en un mecanismo aún por aclarar. La naturaleza de la regulación de la neurona por sus autorreceptores somatodendríticos es un tema de gran interés, y en teoría puede estar relacionado con el mecanismo de acción de muchos antidepresivos, como se explica en el Capítulo 7. Lo que hay que retener es que no todas las neurotransmisiones químicas ocurren en las sinapsis.

Acoplamiento de la excitación-secreción

Un impulso eléctrico en la primera neurona, o neurona presináptica, se convierte en una señal química en la sinapsis por medio de un proceso conocido como acoplamiento de la excitación-secreción. Cuando un

- 66 autorreceptor
- vesículas dendriticas
- 9 monoamina

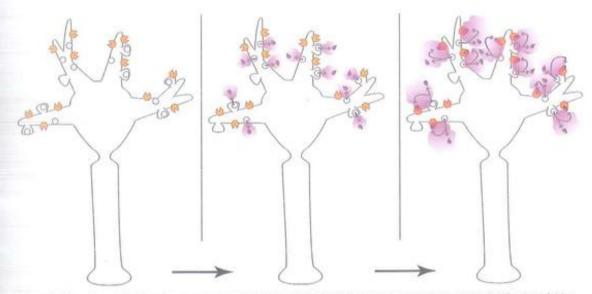


Figura 1-8 Neurotransmisión de volumen: autorreceptores monoaminérgicos. Otro ejemplo de neurotransmisión de volumen incluiría a los autorreceptores de las neuronas monoaminérgicas. Los autorreceptores localizados en las dendritas y el soma de una neurona (en la parte superior de la neurona, panel izquierdo) inhiben normalmente la liberación del neurotransmisor desde el axón de esa neurona (en la parte inferior de la neurona, panel izquierdo), y así inhiben el fujo de impulsos a través de esa neurona de arriba abajo. Las monoaminas liberadas desde las dendritas de esta neurona (en la parte superior de la neurona, panel central), se unen a estos autorreceptores (en la parte superior de la neurona, panel derecho) e inhiben la entrada del fujo del impulso neuronal en esa neurona (desde la parte inferior de la neurona, panel derecho). Esta acción se debe a la neurotransmisión de volumen y ello, a pesar de la ausencia de neurotransmisión sináptica en las áreas somatodendríticas de estas neuronas.

impulso eléctrico invade el terminal axónico presináptico da lugar a la liberación del neurotransmisor químico aquí almacenado (Figuras 1-3 y 1-4). Para abrir los canales iónicos -los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) y los canales de calcio sensibles a voltaje (CCDV)- los impulsos eléctricos cambian la carga iónica de las membranas neuronales. A medida que el flujo de sodio entra en el nervio presináptico a través de los canales de sodio de la membrana del axón, la carga eléctrica del potencial de acción se desplaza a lo largo del axón hasta que alcanza la parte terminal del nervio presináptico, donde también abre canales de calcio. A medida que el flujo de calcio entra en la parte terminal del nervio presináptico, esto hace que las vesículas ancladas en la membrana interna viertan su contenido químico en la sinapsis. El camino está allanado para la comunicación química por la síntesis previa del neurotransmisor y el almacenamiento de neurotransmisor en la parte terminal del axón presináptico de la primera neurona. El acoplamiento de la excitación-secreción es, por tanto, la manera en la que la neurona transduce un estímulo eléctrico en una acción química. Esto ocurre muy

rápidamente una vez que el impulso eléctrico entra en la neurona presináptica. La neurona también puede volver a convertir un mensaje químico de una neurona presináptica en un mensaje eléctrico en la neurona postsináptica mediante la apertura de los canales iónicos vinculados a los neurotransmisores allí localizados. Esto también ocurre muy rápidamente cuando los neurotransmisores químicos abren los canales iónicos que cambian el flujo de carga en la neurona y, por último, los potenciales de acción en la neurona postsináptica. Así, el proceso de neurotransmisión está constantemente convirtiendo señales químicas en eléctricas y señales eléctricas en químicas.

CASCADAS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Sinopsis

La neurotransmisión puede ser vista como parte de un proceso mucho más amplio que la simple comunicación de un axón presináptico con una neurona postsináptica en la sinapsis entre ellos. Es decir, la neurotransmisión también



Figura 1-9 Cascada de transducción de señales. La cascada de acciones que ocurre a partir de la estimulación de un receptor postsináptico es conocida como transducción de señal. Las cascadas de transducción de señal pueden activar las enzimas del tercer mensajero conocidas como quinasas, las cuales añaden grupos fosfatos a las proteinas para crear las fosfoproteinas (a la izquierda). Otras cascadas de transducción de señal pueden activar las enzimas del tercer mensajero conocidas como fosfatasas, las cuales eliminan fosfatos de las fosfoproteínas (a la derecha). El equilibrio entre la actividad de quinasa y la de la fosfatasa, indicada mediante el equilibrio entre los dos neurotransmisores que se activan entre sí, determina el grado de actividad química posterior que se traduce en las distintas respuestas biológicas, tales como la expresión génica y la sinaptogénesis.

puede ser vista como la comunicación desde el genoma de la neurona presináptica (neurona A en la Figura 1-3) al genoma de la neurona postsináptica (neurona B en la Figura 1-3), y después de vuelta del genoma de la neurona postsináptica al genoma de la neurona presináptica vía neurotransmisión retrógrada (panel derecho de la Figura 1-5). Tal proceso implica largas cadenas de mensajes químicos dentro de las neuronas presinápticas y postsinápticas llamadas cascadas de transducción de señal.

Las cascadas de transducción de señal desencadenadas por la neurotransmisión química implican así a numerosas moléculas, comenzando con un primer mensajero neurotransmisor y continuando con un segundo, tercero, cuarto... y sucesivos mensajeros (Figuras 1-9 a 1-30). Las acciones iniciales ocurren en menos de un segundo, pero las consecuencias a largo plazo son mediadas por mensajeros descendentes que necesitan de horas a días para activarse y que pueden perdurar muchos días o incluso todo el tiempo vital de una sinapsis o neurona (Figura 1-10). Las cascadas de transducción de señal son en cierto modo semejantes a un "pony express" molecular, con moléculas especializadas que actúan como una secuencia de jinetes, entregando el mensaje a la siguiente molécula especializada, hasta que el mensaje alcanza su destino funcional, como la expresión de un

gen o la activación de moléculas que de otro modo serían "durmientes" e inactivas (por ej., ver Figuras 1-9 a 1-19).

En la Figura 1-9 se muestra una visión de conjunto de este "pony express" molecular, desde el primer mensajero neurotransmisor, pasando por varios "jinetes moleculares" hasta la producción de diversas respuestas biológicas. Concretamente, en la parte izquierda, un primer mensajero neurotransmisor activa la producción de un segundo mensajero químico que a su vez activa un tercer mensajero, que es una enzima conocida como quinasa que añade grupos de fosfatos a las proteínas del cuarto mensajero para crear fosfoproteínas (Figura 1-9, a la izquierda). A la derecha se muestra otra cascada de transducción de señal, con un primer mensajero neurotransmisor abriendo un canal iónico que permite al calcio entrar en la neurona y actuar como un segundo mensajero para este sistema en cascada (Figura 1-9, a la derecha). El calcio activa a un tercer mensajero diferente, una enzima conocida como fosfatasa, la cual elimina los grupos fosfatos de las fosfoproteínas del cuarto mensajero y así revierte las acciones del tercer mensajero de la parte izquierda. El equilibro entre la actividad de la quinasa y la fosfatasa, reflejado con el equilibrio de los dos neurotransmisores que se activan mutuamente, determina el gradiente de actividad

Curso temporal de la transducción de la señal

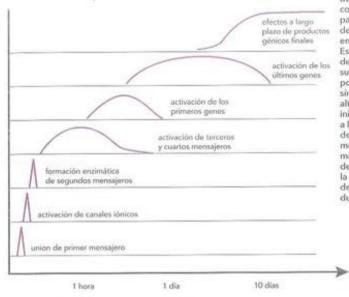


Figura 1-10 Curso temporal de la transducción de señal. El proceso comienza con la unión del primer mensajero (en la parte inferior), que lleva a la activación de los canales iónicos o a la formación enzimática de los segundos mensajeros. Esto, a su vez, puede causar la activación de un tercer y cuarto mensajero, que suelen ser fosfoproteinas. Si los genes son posteriormente activados, esto llevará a la síntesis de nuevas proteinas que pueden alterar las funciones de la neurona. Una vez iniciados, los cambios funcionales debidos a la activación de proteínas o la síntesis de nuevas proteínas pueden durar cuanto menos varios días, o posiblemente mucho más. Así, los efectos últimos de las cascadas de la transducción de señal precipitadas por la neurotransmisión química no solo llevan desfase, sino que también tienen una larga duración.

química posterior que se traduce en cuatro mensajeros activos capaces de activar distintas respuestas biológicas tales como la expresión génica y la sinaptogénesis (Figura 1-9). Cada posición molecular en la cascada de transducción de mensajes químicos y eléctricos es un emplazamiento potencial para una mala función asociada a una enfermedad mental; del mismo modo, también es un objetivo potencial para el fármaco psicotrópico correspondiente. Así, los diversos elementos de las múltiples cascadas de transducción de señal desempeñan unos papeles muy importantes en psicofarmacología.

respuesta

Cuatro de las cascadas de transducción de señal más importantes en el cerebro se muestran en la Figura 1-11. Estas incluyen los sistemas asociados a la proteína G, sistemas acoplados a canales iónicos, sistemas asociados a hormonas y sistemas asociados a neurotrofinas. Hay muchos mensajeros químicos para cada una de estas cuatro cascadas de transducción de señales fundamentales; las cascadas ligadas a la proteína G y las ligadas a canal iónico son activadas por neurotransmisores (Figura 1-11). Muchos de los fármacos psicotrópicos usados hoy en la práctica clínica tienen como objetivo una de esas dos cascadas de transducción de señal. Los fármacos que tienen como objetivo el sistema asociado a proteína G son explicados en el Capítulo 2; los fármacos centrados en el sistema asociado a los canales iónicos se presentan en el Capítulo 3.

Formación de un segundo mensajero

Cada una de las cuatro cascadas de transducción de señal (Figura 1-11) pasa su mensaje desde un primer mensajero extracelular a un segundo mensajero intracelular. En el caso de los sistemas asociados a la proteína G, el segundo mensajero es una sustancia química, pero en el caso de un sistema asociado a canal iónico, el segundo mensajero puede ser un ion, como el calcio (Figura 1-11). En algunos sistemas asociados a hormonas, se forma un segundo mensajero cuando la hormona encuentra su receptor en el citoplasma y se une a él para formar un complejo receptor nuclear-hormona (Figura 1-11). Para las neurotrofinas, existe un complejo conjunto de varios segundos mensajeros (Figura 1-11), incluyendo proteínas que son enzimas quinasas con una "sopa de letras" de complicados nombres.

La transducción de un primer neurotransmisor extracelular procedente de la segunda neurona presináptica a un segundo mensajero intracelular en la neurona postsináptica es conocida en detalle para algunos de los sistemas de segundos mensajeros, tales como aquellos que están acoplados a las proteínas G (Figuras 1-12 a 1-15). Hay cuatro elementos claves para este sistema de segundo mensajero:

- el primer mensajero neurotransmisor;
- un receptor para el neurotransmisor que pertenece a la superfamilia de receptores en la que todos tienen la estructura de siete regiones transmembrana (representados con el número 7 en el receptor de las Figuras 1-12 a 1-15);
- una proteína G capaz de unirse tanto a ciertas conformaciones del receptor del neurotransmisor (7) como a un sistema de enzimas (E) que puede sintetizar el segundo mensajero.

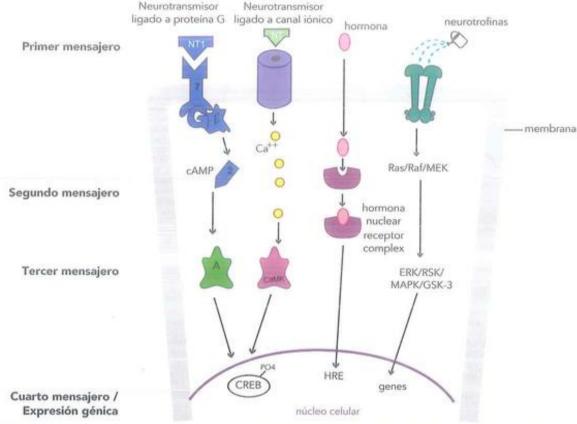


Figura 1-11 Diferentes cascadas de transducción de señales. Aquí se muestran cuatro de las cascadas de transducción de señal más importantes del cerebro. Se incluyen los sistemas asociados a las proteínas G, los sistemas asociados a canales iónicos, los sistemas asociados a hormonas y los sistemas asociados a neurotrofinas. Cada uno comienza con la unión a un primer mensajero diferente a un receptor único, llevando a la activación de distintos segundos, terceros y subsecuentes mensajeros quimicos. Disponer de muchas cascadas de transducción de señales diferentes permite a las neuronas responder de manera extraordinaria con diversas rutas biológicas a toda una batería de sistemas de mensajería químicos. Los neurotransmisores (NT) activan tanto los sistemas asociados a proteínas G como los sistemas asociados a canales iónicos a la izquierda, y ambos sistemas activan genes en el núcleo celular fosforilando una proteína llamada proteína ligada al elemento de respuesta de AMPc (CREB). El sistema asociado a la proteína G funciona a través de una cascada que implica al AMPc (adenosina monofosfato cíclico) y la proteína quinasa A, mientras que el sistema asociado a canales iónicos funciona a través del calcio y gracias a su capacidad de activar a una guinasa distinta llamada guinasa calcio/ calmodulina (CaMK). Ciertas hormonas, como los estrógenos y otros esteroides, pueden entrar en la neurona, encontrar sus receptores en el citoplasma, y unirse a ellos para formar un complejo receptor nuclear hormona. Este complejo puede entonces entrar en el núcleo celular para interactuar con elementos de respuesta hormonal (ERH) allí ubicados y desencadenar la activación de genes específicos. Finalmente, el sistema de neurotrofinas en la zona situada más a la derecha activa una serie de enzimas quinasas, con una confusa sopa de letras de nombres, para desencadenar la expresión génica, que puede controlar funciones tales como la sinaptogénesis y la supervivencia de la neurona. Ras es una proteína G, Raf es una quinasa y los otros elementos de esta cascada también son proteínas (MEK significa proteína quinasa activada por mitógeno/quinasa regulada por la señal extracelular; ERK significa quinasa regulada por la señal extracelular, RSK es una quinasa Só ribosomal, MAPK es la propia quinasa MAP, y GSK-3 es la glucógeno sintasa quinasa-3).

 y finalmente, el propio sistema de enzimas para el segundo mensajero (Figuras 1-12 a 1-15).

El primer paso es la unión del neurotransmisor a su receptor (Figura 3-14). Esto cambia la conformación del receptor de manera que ahora puede encajar con la proteína G; esto viene indicado con el receptor (7) volviéndose verde y cambiando su forma en la parte final. Después viene la unión de la proteína G a la nueva configuración del complejo receptor-neurotransmisor

(Figura 1-14). Los dos receptores cooperan entre sí: concretamente, el propio receptor del neurotransmisor y la proteína G, que se puede considerar como otro tipo de receptor asociado a la membrana interna de la célula. Esta cooperación se muestra en la Figura 1-14, al volverse la proteína G de color verde y al cambiar su conformación en la parte derecha de modo que ahora es capaz de unirse a una enzima (E) que sintetiza el segundo mensajero. Finalmente, la enzima, en este caso el adenilato ciclasa,

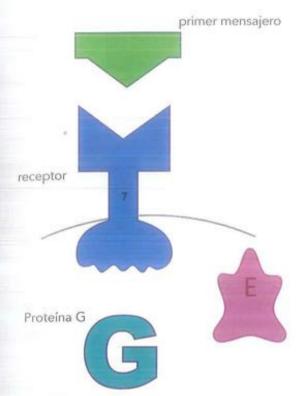
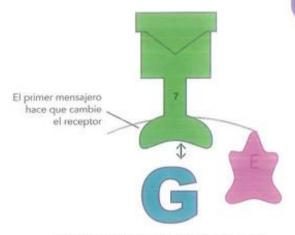


Figura 1-12 Elementos del sistema asociado a la proteína G. Aquí se muestran los cuatro elementos de un sistema de segundo mensajero asociado a la proteína G. El primer elemento es el propio neurotransmisor, a veces también denominado primer mensajero. El segundo elemento es el receptor del neurotransmisor acoplado a la proteína G, el cual es una proteína con siete regiones transmembrana. El tercer elemento, una proteína G, es una proteína conectora. El cuarto elemento del sistema del segundo mensajero es una enzima (E), que puede sintetizar un segundo mensajero cuando es activada.

se une a la proteína G y sintetiza AMPc (adenosina monofosfato cíclico), que sirve como segundo mensajero (Figura 1-15). Esto se muestra en la Figura 1-15, que se vuelve verde y genera AMPc (el icono con el número 2).

Más allá del segundo mensajero hasta los mensajeros fosfoproteicos

Estudios recientes han empezado a aclarar los complejos vinculos moleculares entre el segundo mensajero y sus efectos últimos en las funciones celulares. Estos vínculos son específicamente el tercero, cuarto y sucesivos mensajeros químicos en las cascadas de transducción de señales mostradas de las Figuras 1-9 y 1-16 a 1-30. Cada una de estas cuatro clases de cascadas de transducción de señales mostradas en la Figura 1-11 no solo empieza con el enlace de un primer mensajero distinto unido a un único receptor sino que también lleva a la activación de muy diferentes mensajeros químicos segundos, terceros y



La proteina G ahora se puede unir al receptor

Figura 1-13 Primer mensajero. En esta figura, el neurotransmisor se ha acoplado a su receptor. El primer mensajero realiza su trabajo transformando la conformación del receptor de tal forma que el receptor puede unirse a la proteína G, indicado aqui con el cambio del receptor al mismo color del neurotransmisor y cambiando su forma en su parte inferior para hacer posible su unión con la proteína G.

sucesivos. Al disponer de muchas cascadas de transducción de señal diferentes las neuronas pueden responder de maneras biológicas extraordinariamente diversas a todo un conjunto de sistemas de mensajería química.

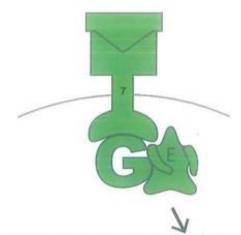
¿Cuál es el objetivo último de la transducción de señal? Hay dos objetivos principales: las fosfoproteínas y los genes. Muchos de los objetivos intermedios a lo largo del recorrido hacia el gen son fosfoproteínas, como las fosfoproteínas de cuarto mensajero mostradas en las Figuras 1-18 y 1-19) que permanecen latentes en la neurona hasta que la señal de transducción las despierta y pueden entonces ponerse en marcha.

Las acciones mostradas en la Figura 1-9 sobre las fosfoproteínas de cuarto mensajero como dianas de transducción de señales pueden verse con más detalle en las Figuras 1-16 a la 1-19. Así, una vía de transducción de señal puede activar un tercer mensajero quinasa a través de un segundo mensajero AMPc (Figura 116), mientras que otra vía de transducción de señal puede activar un tercer mensajero fosfatasa a través del calcio de segundo mensajero (Figura 1-17). En el caso de la activación de una quinasa, dos copias del segundo mensajero cubren a cada unidad reguladora de la proteína quinasa "durmiente" (Figura 1-16). Cuando algunas proteínas quinasas están inactivas, se encuentran en dímeros (dos copias de la enzima) mientras se unen a una unidad reguladora, permaneciendo así colocadas en una conformación que no es activa. En este ejemplo,



La proteína G, una vez unida al receptor, cambia su forma; así puede unirse a una enzima capaz de sintetizar un segundo mensajero

Figura 1-14 Proteína G. La siguiente etapa en la producción de un segundo mensajero consiste en que el receptor del neurotransmisor transformado se una a la proteína G, representado aquí por la proteína G adquiriendo el mismo color que el neurotransmisor y su receptor. La unión del complejo binario neurotransmisor receptor a la proteína G produce otro cambio de conformación, esta vez en la proteína G, representado aquí como un cambio en la forma del lado derecho de la proteína G. Esto prepara a la proteína G para unirse a la enzima capaz de sintetizar el segundo mensajero.



Una vez que esta unión se ha producido, el segundo mensajero, es liberado

Figura 1-15 Segundo mensajero. El paso final en la formación del segundo mensajero consiste en que el complejo ternario neurotransmisor-receptor-proteina G se una a la enzima sintetizadora del mensajero, representado aquí por la enzima cambiando al mismo color que el complejo ternario. Una vez que la enzima se une a este complejo ternario, esta se activa y es capaz de sintetizar el segundo mensajero. De este modo, está la cooperación de los cuatro elementos, agrupados juntos en un complejo cuaternario, es lo que conduce a la producción del segundo mensajero. La información pasa así del primer mensajero al segundo a través del empleo de los intermediarios receptor-proteína G-enzima.

Activación de un tercer mensajero quinasa a través del AMP cíclico

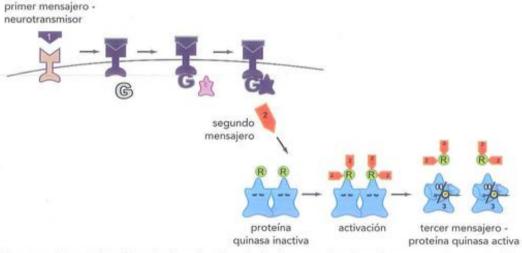


Figura 1-16 Tercer mensajero proteína quinasa. Esta figura ilustra la activación de una proteína quinasa de tercer mensajero a través del segundo mensajero AMP cíclico. Los neurotransmisores comienzan el proceso de activación de genes produciendo un segundo mensajero (AMPC), como queda ilustrado anteriormente en las Figuras 1-12 a 1-15. Algunos de los segundos mensajeros activan las enzimas intracelulares conocidas como proteína quinasas. Esta enzima se muestra aquí como inactiva cuando está emparejada con otra copia de la enzima más dos unidades reguladoras (R). En este caso, las dos copias del segundo mensajero interactúan con las unidades reguladoras, disociándolas del dímero de la proteína quinasa. Esta disociación activa cada proteína quinasa, preparando esta enzima para fosforilar a otras proteínas.

Activación de un tercer mensajero fosfatasa a través del calcio

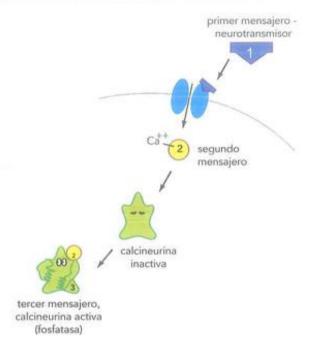


Figura 1-17 Tercer mensajero fosfatasa. Esta figura ilustra la activación de un tercer mensajero fosfatasa a través del segundo mensajero cálcico. Aquí se muestra el calcio ligándose a una fosfatasa inactiva conocida como calcineurina. activándola de este modo y preparándola así para eliminar fosfatos de los cuartos mensajeros fosfoproteinas.

cuando dos copias de AMP cíclico se unen a cada unidad reguladora, la unidad reguladora se disocia de la enzima y el dímero se disocia en dos copias de la enzima; la proteína quinasa queda entonces activada -mostrada con un arco y una flecha- y preparada para lanzar sus flechas a grupos de fosfato en los confiados cuartos mensajeros fosfoproteínas (Figura 1-16).

Mientras tanto, el archienemigo de la proteína quinasa se está también formando, concretamente como proteína fosfatasa (Figura 1-17). Otro primer mensajero abre un canal iónico aquí, permitiendo al segundo mensajero calcio entrar, el cual activa la enzima fosfatasa de calcineurina. En presencia de calcio, la calcineurina se activa (muestra unas tijeras preparadas para cortar grupos fosfatos de los cuartos mensajeros fosfoproteínas (Figura 1-17).

El choque entre la quinasa y la fosfatasa se puede ver comparando lo que ocurre en la Figura 1-18 y 1-19. En la Figura 1-18, la quinasa de tercer mensajero está poniendo fosfatos en varios cuartos mensajeros fosfoproteínas, tales como canales iónicos regulados por ligandos, canales de iónicos regulados por voltaje, y enzimas. En la Figura 1-19, el tercer mensaiero fosfatasa se encarga de retirar esos fosfatos. A veces, la fosforilación activa a una fosfoproteína latente; para otras fosfoproteínas, la

desfosforilación puede ser activante. La activación de los cuartos mensajeros fosfoproteínas puede cambiar la síntesis de neurotransmisores, alterar la liberación de neurotransmisores, cambiar la conductancia de los iones y generalmente mantener el aparato de neurotransmisión química en estado de preparación o bien de latencia. El equilibrio entre la fosforilación y la desfosforilación de las quinasas y fosfatasas del cuarto mensajero juega un papel crucial en la regulación de muchas moléculas fundamentales en el proceso de la neurotransmisión química.

Más allá del segundo mensajero hasta una cascada de fosfoproteinas que desencadena la expresión génica

La función fundamental de la célula que la neurotransmisión busca frecuentemente modificar es la expresión de los genes, ya sea activando un gen o desactivándolo. Las cuatro cascadas de transducción de señal mostradas en la Figura 1-11 acaban con la última molécula influyendo en la transcripción de genes. Ambas cascadas desencadenadas por los neurotransmisores se muestran actuando sobre el sistema CREB, el cual reacciona a la fosforilación de sus unidades reguladoras (a la izquierda de la Figura 1-11). CREB significa proteína unida al elemento de respuesta AMPc, un factor de

El tercer mensajero quinasa pone las fosfatasas en las proteínas fundamentales

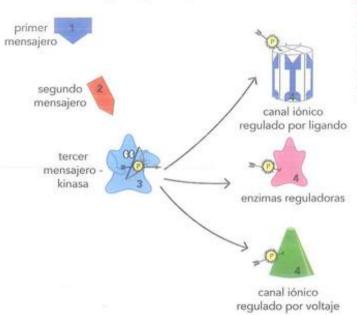
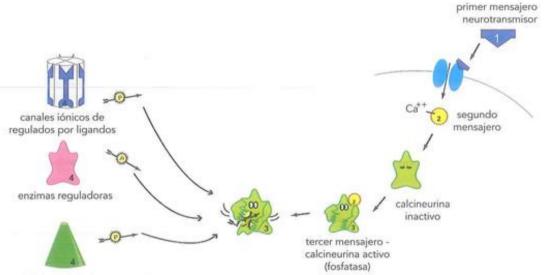


Figura 1-18 El tercer mensajero quinasa pone las fosfatasas en las proteínas fundamentales. Aqui la activación de una quinasa tercer mensajero añade fosfatasas a distintas fosfoproteínas, como canales iónicos regulados por ligando, como canales iónicos regulados por voltaje, y diversas enzimas reguladoras. Al añadir un grupo fosfato a algunas fosfoproteínas estas son activadas; en el caso de otras proteínas, esto las inactiva.

El tercer mensajero fosfatasa deshace lo que las quinasa crean. Quita las fosfatasas de las proteínas críticas



canal iónico regulado por voltaje

Figura 1-19 El tercer mensajero fosfatasa elimina los fosfatos de las proteínas fundamentales. En contraste con la figura anterior, el tercer mensajero aquí es una fosfatasa; esta enzima elimina grupos fosfatos de las fosfoproteínas tales como los canales iónicos regulados por ligandos, los canales iónicos regulados por voltaje, y otras diversas enzimas reguladoras. La eliminación de un grupo fosfato de algunas fosfoproteínas las activa; en otras, esto las deja inactivas.

transcripción en el núcleo celular capaz de activar la expresión génica, especialmente un grupo de genes conocidos como genes inmediatos o genes precoces inmediatos. Cuando los receptores acoplados a la proteína G activan la proteína quinasa A, esta enzima activada se puede trasladar dentro del núcleo celular y adherir un grupo fosfato sobre CREB, activando así este factor de transcripción y causando la activación del gen próximo. Esto lleva a la expresión génica primero como ARN y luego como proteína codificada por el gen.

Curiosamente, esto es también posible por los receptores acoplados a los canales iónicos que potencian los niveles intracelulares de segundo mensajero calcio para activar CREB a través de su fosforilación. Una proteína conocida como calmodulina, que interacciona con el calcio, puede llevar a la activación de ciertas quinasas llamadas proteínas quinasas dependientes de calcio-calmodulina (Figura 1-11). Se trata de una enzima totalmente distinta de la fosforilasa mostrada en las Figuras 1-9, 1-17 y 1-19. Aquí, se activa una quinasa y no una fosfatasa. Cuando es activada, esta quinasa puede trasladarse dentro del núcleo celular y, al igual que una quinasa activada por el sistema de proteína G, añadir un grupo fosfato al CREB y activar este factor de transcripción de manera que se desencadena la expresión del gen.

Es importante tener en cuenta que el calcio es así capaz de activar tanto las quinasas como las fosfatasas. Hay un riquisimo, aunque a veces confuso, conjunto de quinasas y fosfatasas, y el resultado neto de la acción del calcio depende de los sustratos que son activados, porque las distintas fosfatasas y quinasas tienen como objetivos sustratos muy distintos. Así, es importante tener en cuenta la cascada de transducción de señal específica en cuestión, y también las fosfoproteínas específicas que actúan como mensajeros en la cascada para entender el neto efecto de varias cascadas de transducción de señal. En el caso ilustrado en la Figura 1-11, el sistema de proteína G y el sistema de canales iónicos trabajan juntos para producir más quinasas activadas y así más activación de CREB. Sin embargo, en las Figuras 1-9 y de la 1-16 a la 1-19, trabajan de manera opuesta.

Los genes también son el objetivo final de la cascada de transducción de señal de hormona plasmada en la Figura 1-11. Algunas hormonas –como estrógenos, tiroideas y cortisol– actúan en los receptores citoplásmicos, se unen a ellos y producen un complejo receptor nuclear-hormona que se sitúa en el núcleo celular, encuentra elementos en el gen al que puede influir (llamado elementos de repuesta hormonal, o ERHs) y actúa como un factor de transcripción para desencadenar la activación de genes próximos (Figura 1-11).

Finalmente, un sistema de transducción de señales muy complicado, con nombres *indescifrables* para sus mensajeros de cascada de señal posterior, es activado por las neurotrofinas y moléculas relacionadas. La activación de este sistema por medio de los primeros mensajeros neurotrofinas da lugar a la activación de enzimas que son mayoritariamente quinasas; una quinasa activa a la otra hasta que finalmente una de ellas fosforila a un factor de transcripción del núcleo celular y comienza la transcripción de genes (Figura 1-11). Ras es una proteína G que activa una cascada de quinasas con nombres muy confusos. Para aquellos con espíritu deportivo, con un interés por lo específico, esta cascada comienza con Ras que activa Raf, el cual fosforila y activa MEK (quinasa MAP/quinasa ERK o proteína quinasa activada por mitógeno/quinasa regulada por la señal extracelular), que activa ERK (la propia quinasa regulada por señal extracelular), RSK (quinasa S6 ribosomal), MAPK (la propia quinasa MAP), o GSK3 (glucógeno sintasa quinasa), llevando finalmente a cambios en la expresión de genes. ¿Un tanto lioso? En realidad no es tan relevante saber los nombres sino recordar que las neurotrofinas desencadenan una importante vía de transducción de señal que activa enzimas quinasas, una detrás de la otra, cambiando finalmente la expresión de genes. Merece la pena saber esto, porque esta vía de transducción de señales puede ser responsable de la expresión de genes que regulan muchas funciones básicas de la neurona, tales como la sinaptogénesis y la supervivencia de la célula, también los cambios plásticos necesarios para el aprendizaje, la memoria e incluso expresiones de la enfermedad en distintos circuitos cerebrales. Tanto los fármacos como el entorno actúan sobre la expresión génica de formas que solo ahora empezamos a comprender, incluyendo el cómo esas acciones contribuyen al origen de la enfermedad mental y al mecanismo de acción de los tratamientos eficaces.

Mientras tanto, es muy importante darse cuenta de que una amplia variedad de genes son el objetivo de estas cuatro vías de transducción de señal. Estos van desde los genes que hacen las enzimas sintéticas para los neurotransmisores, a factores de crecimiento, proteínas del citoesqueleto, proteínas de adhesión celular, canales iónicos, receptores y las propias proteínas de señalización intracelular, entre otras muchas. Cuando los genes se expresan por cualquiera de las vías de transducción de señal mostradas en la Figura 1-11, esto puede llevar a la fabricación de más o menos copias de cualquiera de estas proteínas. La síntesis de tales proteínas es claramente un aspecto clave de la neurona en el ejercicio de sus muchas y variadas funciones. Muchas respuestas biológicas diversas son llevadas a cabo dentro de neuronas que alteran la conducta en las personas debido a la expresión de genes que se activa por las cuatro cascadas de transducción de señal principales. Estas funciones incluyen la sinaptogénesis, el fortalecimiento de una sinapsis, la neurogénesis, la apoptosis, el incremento o descenso de la eficacia en el procesamiento de la

información en los circuitos corticales, las respuestas conductuales como el aprendizaje, la memoria, la respuesta antidepresiva a la administración de antidepresivos, la reducción de síntomas por la psicoterapia, y posiblemente incluso la producción de una enfermedad mental.

Cómo la neurotransmisión desencadena la expresión génica

¿Cómo expresa el gen la proteína que codifica? La exposición anterior ha mostrado cómo el "pony express" molecular de la transducción de señal lleva un mensaje codificado con una información química desde el complejo receptor-neurotransmisor, el cual pasa de un jinete molecular a otro hasta que es entregado en el buzón de la fosfoproteína adecuado (Figuras 1-16 a 1-19) o en el buzón de DNA en el genoma de la neurona postsináptica (Figuras 1-11 y 1-20 a la 1-30). Dado que la forma más potente de una neurona para alterar su función es cambiar los genes que son activados o desactivados, es importante entender los mecanismos moleculares por los cuales la neurotransmisión regula la expresión génica.

¿Sobre cuántos genes potenciales puede actuar la neurotransmisión? Se calcula que el genoma humano contiene aproximadamente de 20.000 a 30.000 genes localizados en 3 millones de pares base de ADN en 23 cromosomas. Resulta increíble, sin embargo, que los genes ocupen solo un pequeño porcentaje de este ADN. Al restante 96% del ADN se lo solía denominar "ADN de desecho" ya que no codifica proteínas, pero ahora se sabe que estas secciones de ADN son fundamentales en la regulación de la expresión o el silencio de un gen. No solo es el número de genes que tenemos, se trata de cómo, con qué frecuencia y bajo qué circunstancias se expresan lo que parece ser el factor más importante en la regulación de la función

neuronal. Se cree que estos mismos factores de la expresión génica también están detrás de las acciones de los fármacos psicotrópicos y de los mecanismos de los trastornos psiquiátricos del sistema nervioso central.

Mecanismo molecular de expresión génica

La neurotransmisión química convierte la ocupación del receptor por un neurotransmisor en la creación del tercer, cuarto y sucesivos mensajeros que finalmente impulsan los factores de transcripción que activan los genes (Figuras 1-20 a la 1-30). La mayoría de los genes tienen dos regiones, una región codificadora y otra reguladora, con potenciadores y promotores de la transcripción de genes (por ej., transcripción del ADN en ARN) (Figura 1-20). La región codificadora es la plantilla directa para producir su correspondiente ARN. Este ADN puede ser trascrito en su ARN con la ayuda de una enzima llamada ARN polimerasa. Sin embargo, la polimerasa del ARN tiene que ser activada o no funcionará.

Afortunadamente, la región reguladora del genpuede hacer que esto ocurra. Tiene un elemento potenciador y un elemento promotor (Figura 1-20), que pueden iniciar la expresión génica con la ayuda de factores de transcripción (Figura 1-21). Los mismos factores de transcripción pueden activarse cuando se fosforilan, lo cual les permite unirse a la región reguladora del gen (Figura 1-21). A su vez, esto activa la ARN polimerasa, y la parte codificadora del gen se transcribirá a sí misma en su ARN mensajero (Figura 1-22). Por supuesto, una vez trascrito, el ARN continúa con la traducción de sí mismo a las proteínas correspondientes (Figura 1-22). Sin embargo, hay una cantidad importante de ARN que nunca se traduce en proteínas y en su lugar ejerce funciones regulatorias tal como se explica a continuación.

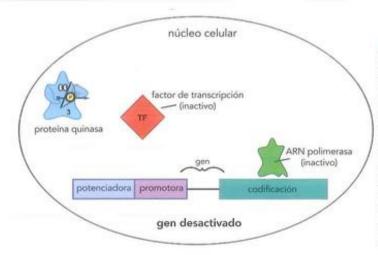


Figura 1-20 Activación de un gen, parte 1: el gen está inactivo. Los elementos de la activación de un gen mostrados aquí incluyen la enzima proteína quinasa; un factor de transcripción, un tipo de proteína que puede activar un gen; ARN polimerasa, la enzima que sintetiza ARN desde el ADN cuando se hace la transcripción del gen; las regiones reguladoras del ADN, tales como áreas potenciadoras y promotoras; y finalmente el propio gen. Este gen en particular está inactivado porque el factor de transcripción no ha sido todavia activado. El ADN para este gen contiene tanto una zona reguladora como otra codificadora. La región reguladora tiene un elemento potenciador y otro promotor, que pueden iniciar la expresión del gen cuando interactúan con los factores de transcripción activados. La región codificadora es directamente transcrita en su ARN correspondiente una vez que el gen es activado.

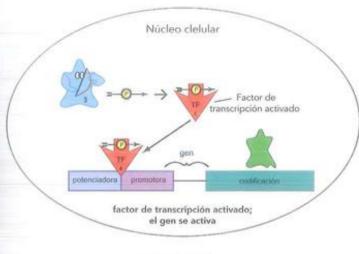


Figura 1-21 Activación de un gen, parte 2. Activación de un gen, parte 2. El factor de transcripción ahora se encuentra activado porque ha sido fosforilado por la proteína quinasa, permitiéndole unirse a la región reguladora del gen.

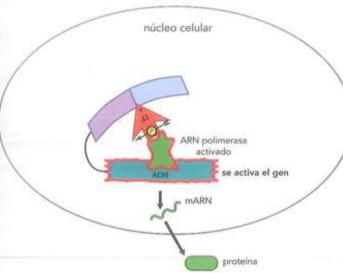


Figura 1-22 Activación de un gen, parte 3. El propio gen está ahora activado porque el factor de transcripción se ha unido a la región reguladora del gen, activando la enzima ARN polimerasa. Así el gen es trascrito en ARN mensajero (mARN), el cual a su vez es traducido a su correspondiente proteina. Esta proteína es así el producto de la activación de ese gen concreto.

El tercer mensajero activando un factor de transcripción para un gen precoz Figura 1-23 Gen precoz



Figura 1-23 Gen precoz inmediato. Algunos genes son conocidos como genes precoces inmediatos. Aquí se muestra un tercer mensajero enzima proteina quinasa activando a un factor de transcripción, o cuarto mensajero, capaz de activar a su vez a un gen precoz.

Algunos genes son conocidos como genes precoces inmediatos (Figura 1-23). Tienen nombres extraños como cJun y cFos (Figuras 1-24 y 1-25) y pertenecen a una familia llamada "cremalleras de leucinas" (Figura 125). Estos genes funcionan como fuerzas de respuesta rápida a la entrada del neurotransmisor, como las primeras avanzadillas enviadas al frente por delante del resto de la tropa. Tales fuerzas de despliegue rápido de los genes

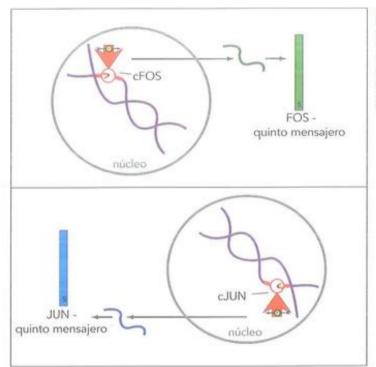
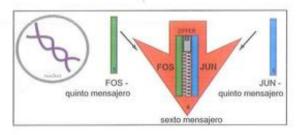


Figura 1-24 Los genes precoces activan a los genes tardíos, parte 1. En la parte del panel superior, un factor de transcripción está activando al gen precoz inmediato cFos y produce el producto proteínico Fos. Mientras el gen cFos está siendo activado, otro gen precoz inmediato, el c./um, está siendo activado a la vez y produce su proteína, Jun, como se muestra en la parte inferior del panel. Se puede considerar que Fos y Jun son quintos mensajeros.





transcripción inactivo

Figura 1-25 Los genes precoces activan a los genes tardios, parte 2. Una vez sintetizadas las proteínas Fos y Jun, estas pueden colaborar mutuamente como socios y producir una proteína combinada Fos-Jun, que actuará como factor de transcripción sexto mensajero para los genes tardios.

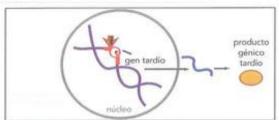


Figura 1-26 Los genes precoces activan a los genes tardíos, parte 3. El factor de trascripción Fos-Jun pertenece a una familia de proteínas llamadas cremalleras de leucina. El factor de trascripción cremallera de leucina formado por los productos de los genes precoces cFos y cJun activados, ahora vuelve al genoma y encuentra otro gen. Debido a que este gen está siendo activado más tarde que los otros, se denomina gen tardío. Así, los genes precoces activan a los genes tardíos cuando los productos de los genes precoces son los mismos factores de trascripción. El producto del gen tardío puede ser cualquier proteína que la neurona necesite, como una enzima, un factor de transporte o un factor de crecimiento.

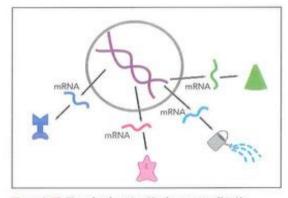


Figura 1-27 Ejemplos de activación de genes tardíos. Un receptor, una enzima, un factor de crecimiento neurotrófico y un canal iónico, son expresados debido a la activación de sus respectivos genes. Tales productos de los genes continúan modificando la función neuronal durante muchas horas o días.

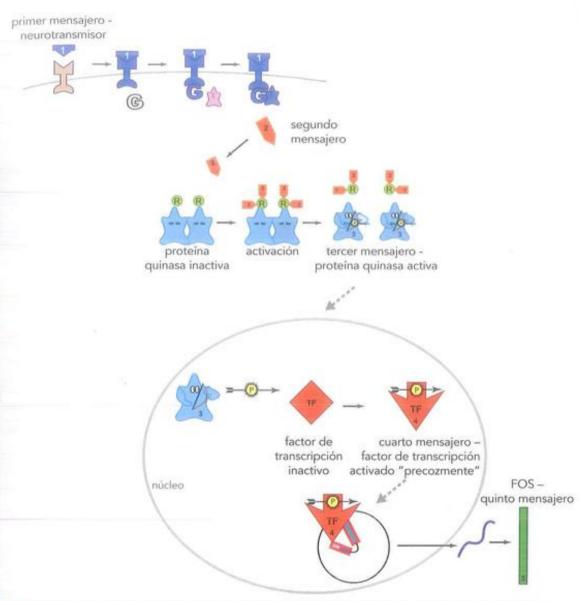


Figura 1-28 Regulación génica por neurotransmisores. Esta figura resume la regulación de un gen por neurotransmisores, desde el neurotransmisor extracelular primer mensajero hasta el segundo mensajero intracelular, a la proteína quinasa tercer mensajero, al factor de trascripción cuarto mensajero, a la proteína quinto mensajero, que es el producto génico de un gen precoz.

precoces inmediatos son las primeros en responder a la señal de neurotransmisión fabricando las proteínas que codifican. En este ejemplo, las proteínas Jun y Fos vienen de los genes cJun y cFos (Figura 1-24). Se trata de proteínas nucleares, es decir, viven y trabajan en el núcleo. Se activan a los 15 minutos de recibir una neurotransmisión, pero solo duran de media hora a una hora (Figura 1-10).

Cuando Jun y Fos se asocian, forman un factor de transcripción de tipo cremallera (Figura 1-25), que a su vez activa muchas clases de genes con un inicio de acción más tardío (Figuras 1-26, 1-27, 1-29). Así, Fos y Jun sirven para despertar un ejército de genes inactivos mucho más grande. La selección o "reclutamiento" de los genes soldados "tardíos" para activar el servicio de los genéticos depende de una serie de factores, entre los

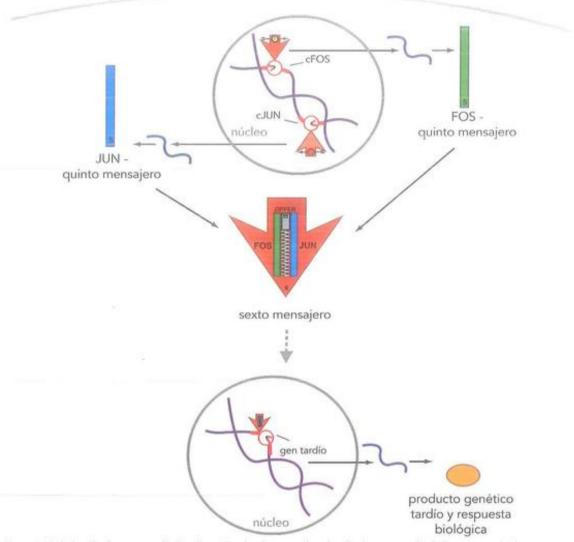


Figura 1-29 Activación de un gen tardío. Esta figura sintetiza el proceso de activación de un gen tardío. En la parte superior, los genes precoces inmediatos chos y culun son expresados y se forman sus productos de proteínas quintos mensajeros Fos y Jun. A continuación, se crea un factor de transcripción –una cremallera de leucina– por la cooperación de Fos y Jun, combinándose para formar el sexto mensajero. Finalmente, este factor de transcripción continúa para activar a un gen tardío, dando como resultado la expresión de su propio producto génico y la respuesta biológica desencadenada por el producto del gen tardío.

cuales no deja de ser importante qué neurotransmisor está enviando el mensaje, con qué frecuencia se manda y si éste funciona en colaboración o en oposición con otros neurotransmisores comunicándose con otras partes de la misma neurona al mismo tiempo. Cuando Fos y Jun se asocian para formar el factor de transcripción de leucina de tipo cremallera, esto puede dar lugar a la activación de genes para producir cualquier cosa que podamos imaginar, desde enzimas hasta receptores pasando por proteínas estructurales (ver Figura 1-27).

En resumen, es posible seguir los eventos desde la neurotransmisión del primer mensajero hasta la transcripción de genes (Figuras 1-9, 1-11, 1-28, 1-29). Una vez que se forma el segundo mensajero AMPc desde su primer mensajero neurotransmisor (Figura 1-28), puede interaccionar con un tercer mensajero proteína quinasa. El AMP cíclico se une a la versión inactiva o durmiente de esta enzima, lo despierta y de este modo activa a la proteína quinasa. Una vez despierta, el trabajo de la proteína quinasa

tercer mensajero consiste en activar a los factores de transcripción fosforilándolos (Figura 1-28). Esto lo hace viajando directamente al núcleo celular y encontrando un factor de transcripción latente. Adhiriendo un fosfato al factor de transcripción, la proteína quinasa es capaz de "despertar" a ese factor de transcripción v formar un cuarto mensajero (Figura 1-28). Una vez un factor de transcripción es despertado, se unirá a los genes y dará lugar a la síntesis de proteínas; en este caso, el producto de un gen precoz inmediato, que funciona como quinto mensajero. Dos de tales productos génicos se unen para formar otro factor de transcripción activado, un sexto mensajero (Figura 1-29). Finalmente, el sexto mensajero produce la expresión del producto de un gen tardío, el cual se podría considerar como un producto proteínico séptimo mensajero del gen activado. Este producto de gen tardio entonces interviene en alguna respuesta biológica importante para el funcionamiento de la neurona.

Por supuesto, las cascadas moleculares inducidas por neurotransmisores dentro del núcleo celular dan lugar a cambios no solo en la síntesis de sus propios receptores sino también en la de muchas otras proteínas postsinápticas importantes, incluyendo enzimas y receptores para otros neurotransmisores. Si tales cambios en la expresión de genes llevan a cambios en conexiones y en las funciones que esas conexiones llevan a cabo, es fácil entender cómo los genes pueden modificar la conducta. Los detalles del funcionamiento nervioso -y por tanto, la conducta derivada de este funcionamiento- son controlados por genes y los productos que ellos elaboran. Dado que los procesos mentales y la conducta que ellos provocan vienen de las conexiones entre las neuronas en el cerebro, los genes ejercen un importante control sobre la conducta. ¿Pero puede la conducta modificar los genes? Ciertamente, tanto el aprendizaje como las experiencias del entorno pueden alterar la selección de los genes que se expresan y así dar lugar a cambios en las conexiones neuronales. De este modo, las experiencias humanas, la educación, e incluso la psicoterapia pueden cambiar la expresión de los genes que alteran la distribución y la "fortaleza" de determinadas conexiones sinápticas. A su vez, esto puede producir cambios a largo plazo en la conducta causados por la experiencia original y mediados por los cambios genéticos desencadenados por esa experiencia original. Así, los genes modifican la conducta y la conducta modifica los genes. Los genes no regulan directamente la función neuronal. Más bien, ellos regulan directamente las proteínas que crean el funcionamiento neuronal. Los cambios en la función tienen que esperar hasta que ocurren los cambios en la síntesis de proteínas y que los eventos que ellos causan empiezan a tener lugar.

EPIGENÉTICA

La genética es el código de ADN por el que una célula se puede transcribir a tipos específicos de ARN o traducir a proteínas concretas. Sin embargo, el mero hecho de que haya más de 20.000 genes en el genoma humano, no implica que cada uno de los genes llegue a ser expresado, incluso en el cerebro. La epigenética es un sistema paralelo que determina si un gen determinado se convierte en su ARN y proteina específicos o sí, por el contrario, queda ignorado o silenciado. Si el genoma fuera el léxico de todas las "palabras" de la proteína, el epigenoma sería un "relato" fruto de la colocación de "esas palabras" en un hilo narrativo coherente. El léxico de todas las proteínas potenciales es el mismo en cada una de las más de diez mil millones de neuronas del cerebro, al igual que lo es en cada uno de los más de 200 tipos de células del organismo. Así, el argumento de cómo una neurona normal pasa a ser una neurona con mal funcionamiento en un trastorno psiquiátrico, y de cómo una neurona se convierte en una neurona en lugar de una célula hepática, es la selección de qué genes específicos se expresan o se silencian. Además, las neuronas con mal funcionamiento reciben el impacto de genes heredados que tienen secuencias nucleótidas anormales, que de expresarse, contribuyen a los trastornos mentales. Así pues, el relato del cerebro depende no solo de los genes heredados sino también de la posibilidad de que lleguen a expresarse genes anormales, o incluso de que lleguen a expresarse genes normales cuando deberían quedar silenciados, o que sean silenciados cuando deberían ser expresados. La neurotransmisión, los propios genes, los fármacos y el entorno regulan la selección de los genes que se expresan o que quedan silenciados, y por lo tanto todo esto influye en si el relato del cerebro resultará una historia convincente como el aprendizaje y la memoria, una tragedia lamentable como el abuso de drogas, reacciones de estrés y trastornos psiquiátricos, o una mejoría terapéutica de un trastorno psiquiátrico mediante medicación o psicoterapia.

¿Cuáles son los mecanismos moleculares de la epigenética?

Los mecanismos epigenéticos activan y desactivan los genes al modificar la estructura de la cromatina del núcleo celular (Figura 1-30). El carácter de una célula viene fundamentalmente determinado por su cromatina, una sustancia compuesta por nucleosomas (Figura 1-30). Los nucleosomas son un octeto de proteínas llamadas histonas, en torno a las cuales se envuelve el ADN (Figura 1-30). El control epigenético sobre la lectura de un gen (es decir, su expresión) o su no lectura (silencio), se logra modificando la estructura de la cromatina. Entre las modificaciones químicas que pueden hacerlo se incluye no solo la metilación, sino también la acetilación, la fosforilación, y otros procesos que son regulados mediante la neurotransmisión, los fármacos y el entorno

(Figura 1-30). Por ejemplo, cuando el ADN o las histonas son metilados, se condensa la cromatina y se cierra el acceso de los factores de transcripción molecular a las regiones promotoras de ADN; como consecuencia, el gen de esta región queda silenciado, y no es expresado, de modo que no se fabrica ningún ARN ni proteína (Figura 1-30). El ADN silenciado supone características moleculares que no forman parte de la personalidad de una célula determinada.

Las histonas son metiladas por enzimas denominadas histona metiltransferasas, y esto es revertido por enzimas denominadas histona desmetilasas (Figura 1-30). La metilación de las histonas puede silenciar los genes, mientras que la desmetilación de histonas puede activarlos. El ADN también puede ser metilado, y esto también silencia los genes. La desmetilación de ADN lo revierte. La metilación de ADN es regulada por enzimas ADN metiltransferasa (DNMT), y la desmetilación de ADN por enzimas ADN desmetilasa (Figura 1-30). Existen muchas formas de enzimas metiltransferasa, y todas marcan sus sustratos con grupos metilo donados de l-metilfolato vía S-adenosil-metionina (SAMe) (Figura 1-30). Cuando la neurotransmisión, los fármacos o el entorno afectan a la metilación, esto regula la expresión o el silencio epigenético de los genes.

La metilación de ADN también puede, eventualmente, dar lugar a desacetilación de histonas mediante la activación de enzimas denominadas histona desacetilasas (HDACs). La desacetilación de histonas también tiene una acción silenciadora sobre la expresión génica (Figura 1-30). La metilación y desacetilación condensan la cromatina, como si se cerrara una compuerta molecular. Esto evita que los factores de transcripción accedan a las regiones promotoras que activan los genes; así, los genes quedan silenciados y no se transcriben a ARN ni se traducen a proteínas (Figura 1-30). Por otra parte, la desmetilación y la acetilación hacen justo lo contrario: descomprimen la cromatina como si se abriera una compuerta molecular, y así los factores de transcripción pueden llegar a las regiones promotoras de genes y activarlos (Figura 1-30). Los genes activados pasan así a integrar la personalidad molecular de una célula determinada.

Cómo la epigenética mantiene o modifica el statu quo Algunas enzimas intentan mantener el statu quo de una célula, como la DNMT1 (ADN metiltransferasa 1), que mantiene la metilación de áreas específicas de ADN y mantiene en silencio a diversos genes durante toda la vida de la célula. Es decir, este proceso mantiene una neurona como neurona y una célula hepática como célula hepática, incluso cuando una célula se divide en otra. Se cree que la metilación es mantenida en los genes que la célula no necesita, incluso aunque otro tipo de célula pueda necesitarlos.

Se solía pensar que, una vez que una célula quedaba diferenciada, el patrón epigenético de activación y silencio permanecia estable durante el periodo de vida de esa célula. Sin embargo, ahora se sabe que hay diversas circunstancias en las que la epigenética podría cambiar en neuronas maduras y diferenciadas. Aunque, ciertamente, el patrón epigenético de una neurona queda establecido durante el neurodesarrollo para dar a cada neurona su propia "personalidad" de por vida, ahora parece que el hilo argumental de algunas neuronas se basa en sus respuestas a las experiencias narrativas a lo largo de su ciclo vital, con un arco de variación de carácter, dando lugar así a nuevas alteraciones en su epigenoma. Dependiendo de lo que acontezca a una neurona (como abuso infantil, estrés adulto, deficiencias alimentarias, nuevos encuentros productivos, psicoterapia, abuso de sustancias, o medicaciones psicotrópicas), ahora parece que los genes anteriormente silenciados pueden volverse activos y/o los genes anteriormente activos pueden quedar silenciados (Figura 1-30), Cuando esto ocurre, pueden darse desarrollos tanto favorables como desfavorables en el carácter de las neuronas. Los mecanismos epigenéticos favorables pueden ser desencadenados para permitir el aprendizaje del individuo (por ej., formación de la memoria espacial) o para experimentar las acciones terapéuticas de agentes psicofarmacológicos. Por otra parte, los mecanismos epigenéticos desfavorables pueden desencadenarse de modo que el individuo desarrolle una adicción a los fármacos de abuso o que experimente formas diversas de "aprendizaje anormal", como cuando se desarrolla condicionamiento del miedo, un trastorno de ansiedad, o un estado de dolor crónico.

El modo en que estos mecanismos epigenéticos llegan a la escena del crimen sigue siendo un inquietante misterio neurobiológico y psiquiátrico. Sin embargo, toda una legión de detectives científicos trabaja en estos casos y está empezando a mostrar el papel mediador de los de los mecanismos epigenéticos en los trastornos psiquiátricos. También existe la posibilidad de que los mecanismos epigenéticos sean aprovechados para tratar adicciones, eliminar miedos, y prevenir el desarrollo de estados de dolor crónico. Incluso sería posible prevenir la progresión de la enfermedad en trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia al identificar a los individuos con alto riesgo antes de que "antes de que la trama se complique" y que el trastorno quede irreversiblemente establecido y encaminado sin solución hacia un destino no deseable.

Uno de los mecanismos para cambiar el statu quo de los patrones epigenómicos en una célula madura se basa en la metilación de ADN de novo mediante un tipo de enzima DNMT conocida como DNMT2 o DNMT3 (Figura 1-30). Estas enzimas actúan sobre genes neuronales para silenciar a los que anteriormente se encontraban activos en una neurona madura. Por supuesto, la desacetilación de histonas cerca de genes anteriormente activos tendría el mismo efecto (silenciarlos), y esto viene facilitado por las enzimas

Activación y silenciamiento de genes

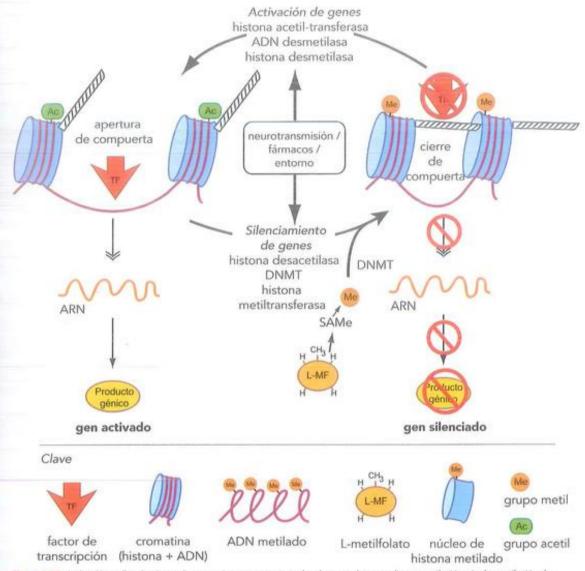


Figura 1-30 Activación y silenciamiento de genes. Las compuertas moleculares se abren mediante acetilación y/o desmetilación de histonas, permitiendo a los factores de trascripción el acceso a los genes, y así activándolos. Las compuertas moleculares se cierran mediante desacetilación y/o metilación que aporta el donante de metilo SAMe derivado de L-metilfolato. Esto evita el acceso de los factores de transcripción a los genes, silenciándolos así. Ac, acetil; Me, metilo; DNMT, ADN metil-transferasa; TF, factor de trascripción; SAMe, S-adenosil-metionina; L-MF, L-metilfolato.

denominadas histona desacetilasas (HDACs). En contrapartida, tanto la desmetilación como la acetilación pueden activar genes que anteriormente estaban silenciados. La pregunta real a plantearse sería: ¿cómo sabe una neurona cuáles de entre sus miles de genes hay que silenciar o activar en respuesta al entorno, incluyendo estrés, fármacos y dieta? ¿Qué es lo que sale mal cuando

se desarrolla un trastorno psiquiátrico? Esta parte de la historia sigue siendo un intrincado misterio, pero ya se ha avanzado mediante interesantes trabajos de investigación con los que se espera comprender cómo algunos relatos neuronales evolucionan hasta convertirse en tragedias psiquiátricas, Estas investigaciones pueden fijar el escenario para que se pueda llegar a reescribir la historia

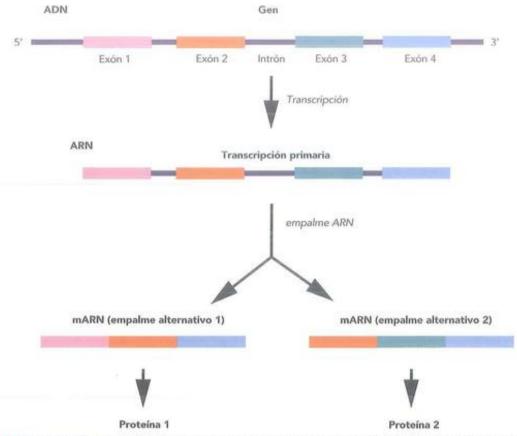


Figura 1-31 Empalme alternativo. Cuando el ADN se transcribe en ARN mensajero (ARNm), se denomina transcripción primaria. A continuación, el transcrito primario puede traducirse en una proteína; sin embargo, a veces se produce un paso intermedio en el que el ARNm se empalma, con ciertas secciones reorganizadas o eliminadas por completo. Esto significa que un gen puede dar lugar a más de una proteína.

de muchos trastornos psiquiátricos gracias a la alteración terapéutica de la epigenética de actores neuronales fundamentales y así llegar a un final feliz.



UNA BREVE NOTA SOBRE EL ARN

Empalme alternativo

Como ya se ha mencionado, el ARN que codifica nuestros 20.000 genes se llama ARN mensajero (ARNm) y sirve de intermediario entre el ADN y las proteínas. Aunque podría parecer que nuestros 20.000 genes sólo producirían 20.000 proteínas, no es así. Resulta que la transformación del ARNm en proteínas es un proceso similar al que se da cuando un productor de cine antiguo hace cine. Es decir, el ARNm graba la acción del ADN de la misma manera que el estudio cinematográfico revela fielmente la película exactamente como se grabó inicialmente. En el caso de la transcripción del ADN, este "primer borrador" se denomina transcripción primaria (Figura 1-31). Sin embargo, al igual que el material en bruto de un rodaje

cinematográfico no se "traduce" directamente en una película, en muchos casos, el ARNm "bruto" tampoco se traduce inmediatamente en una proteína. Ahora viene la parte interesante: la edición. Resulta que el ARNm puede ser "empalmado", de forma parecida a como un productor de cine edita y empalma la película una vez que ha terminado el rodaje en directo, organizando los empalmes en diferentes secuencias y dejando algunas en el suelo de la sala de montaje. En el caso del ARNm empalmado, estas secciones no se traducirán en proteínas (Figura 1-31). Este "empalme alternativo" significa que un gen puede dar lugar a muchas proteínas (Figura 1-31), al igual que una película puede tener diferentes finales o ser editada en un corto. Así, gracias en parte a la edición del ARN, la verdadera diversidad molecular del cerebro es notablemente mayor que nuestros 20.000 genes.

ARN de interferencia

Hay formas de ARN distintas del ARNm que se conocen ahora y que no codifican para la síntesis de

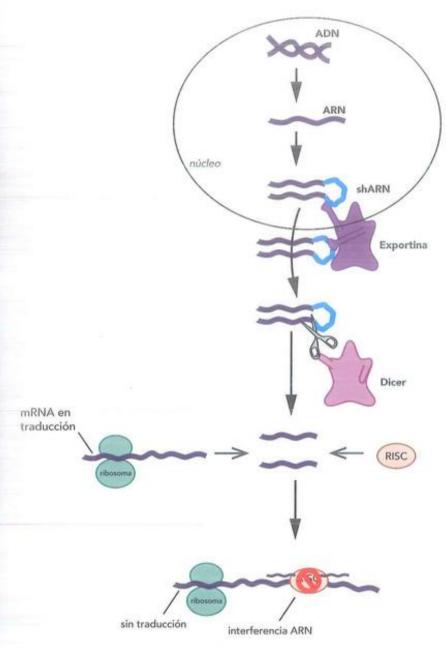


Figura 1-32 ARN de interferencia. Algunas formas de ARN no codifican la sintesis de proteínas, sino que tienen funciones reguladoras. Como se muestra en Como se muestra aquí, el ARN de horquilla pequeña (ARNhc) se transcribe a partir del ADN pero no se traduce en proteinas. En su lugar, forma circuitos de horquilla y es exportado al citoplasma por la enzima exportina, donde es troceado por la enzima dicer. Los trozos pequeños se unen a un complejo proteico llamado RISC, que a su vez se une al ARNm e inhibe la sintesis de proteinas.

proteínas de la síntesis, sino que tienen funciones reguladoras directas. Entre ellos se encuentran el ARN ribosómico (ARNr), el ARN de transferencia (ARNt) y el ARN nuclear pequeño (ARNn), junto con un gran número de otros ARN no codificantes (por ejemplo, los ARN de horquilla pequeña porque tienen forma de horquilla, a veces también llamados microARN [miARN]; ARN de interferencia [iARN]; y ARN pequeño de interferencia [siARN].

Cuando los miARN se transcriben a partir del ADN, no se traducen en proteínas. En su lugar, forman circuitos de horquilla y luego son exportados al citoplasma por la enzima exportina, donde son cortados en trozos por una enzima llamada "dicer" (Figura 1-32). Los pequeños trozos de ARNi se unen entonces a un complejo proteico llamado RISC, que se une a su vez al ARNm para inhibir la síntesis de proteínas (Figura 1-32). Así, las formas de ARN pueden conducir tanto a la síntesis de proteínas como a su bloqueo. Es posible que en el futuro la terapéutica pueda utilizar los ARNi para inhibir la síntesis de proteínas en trastornos genéticos, como la enfermedad de Huntington.

RESUMEN

El lector ya habrá asimilado que la neurotransmisión química es la base de la psicofarmacología. Hay muchos neurotransmisores y todas las neuronas reciben señales de entrada de una multitud de neurotransmisores en la neurotransmisión clásica asimétrica, desde la presináptica hasta la postsináptica. Tales neurotransmisiones presinápticas hasta postsinápticas en el billón de sinapsis del cerebro son fundamentales para la neurotransmisión química, pero también hay cierta neurotransmisión retrógrada desde la neurona postsináptica hasta la presináptica. Otros tipos de neurotransmisión, como la neurotransmisión de volumen, no requieren la intervención de sinapsis en absoluto.

También debe quedar claro el concepto de las elegantes, aunque complejas, cascadas moleculares desencadenadas por un neurotransmisor, con la transferencia molécula a molécula de este mensaje transmitido dentro de la neurona que lo recibe, alterando finalmente la maquinaria bioquímica de esa célula para actuar conforme a las instrucciones del mensaje que le fue enviado. Así, la función de la neurotransmisión química no es tanto el tener un neurotransmisor presináptico que se comunique con sus receptores postsinápticos, sino el disponer de un genoma presináptico que converse con un genoma postsináptico: de ADN a ADN, del "centro de mando" presináptico al "centro de mando" postsináptico y a la inversa.

El mensaje de la neurotransmisión química es transferido por tres rutas "pony express moleculares" secuenciales: 1) una ruta de síntesis del neurotransmisor presináptico desde el genoma presináptico a la síntesis y almacenamiento del neurotransmisor y enzimas y receptores de apoyo; 2) una ruta postsináptica desde la ocupación del receptor a través de los segundos mensajeros durante todo el recorrido hasta el genoma, el cual activa los genes postsinápticos; y 3) otra ruta postsináptica que empieza desde los genes postsinápticos recientemente expresados, los cuales transfieren la información como una cascada molecular de consecuencias bioquímicas a lo largo de toda la neurona postsináptica.

El lector habrá comprendido ahora que la neurotransmisión no acaba cuando un neurotransmisor se une a un receptor, o incluso cuando los flujos de iones

han sido alterados o cuando se han creado los segundos mensajeros. Este tipo de eventos empiezan y acaban todos en cuestión de milisegundos/segundos tras la liberación del neurotransmisor presináptico. El objetivo final de la neurotransmisión es alterar las actividades bioquímicas de la neurona postsináptica objetivo de una forma profunda y duradera. Dado que el ADN postsináptico tiene que esperar hasta que los mensajeros del "pony express" molecular lleguen desde sus receptores postsinápticos, a menudo situados en las dendritas, hasta las fosfoproteínas que están dentro de la neurona, o hasta los factores de trascripción y los genes del núcleo celular de la neurona postsináptica, puede llevar un tiempo hasta que la neurotransmisión comienza a ejercer su influencia sobre los procesos bioquímicos de las neuronas postsinápticas objetivo. El tiempo desde la ocupación por parte del neurotransmisor hasta la expresión de los genes es normalmente de horas. Además, dado que el último mensajero desencadenado por neurotransmisión llamado factor de transcripción-solo inicia el comienzo de la acción del gen, se requiere incluso más tiempo para que la activación del gen quede completada por medio de la serie de eventos bioquímicos que desencadena. Estos eventos bioquímicos pueden empezar muchas horas o días después de que la neurotransmisión haya ocurrido y pueden durar días o semanas una vez se ponen en marcha.

Así, una breve ráfaga de neurotransmisión química desde una neurona presináptica puede provocar una profunda reacción postsináptica que lleva de horas a días para desarrollarse y puede perdurar de días a semanas, e incluso toda la vida. Cada componente concebible de este proceso de la neurotransmisión química es susceptible de modificación por medio de fármacos. La mayoría de los fármacos psicotrópicos actúan sobre los procesos que controlan la neurotransmisión química a nivel de los propios neurotransmisores, sus enzimas y, especialmente, sus receptores. Los futuros fármacos psicotrópicos actuarán, sin duda, directamente sobre las cascadas bioquímicas, particularmente sobre los elementos que controlan la expresión de genes pre y postsinápticos. También se sabe o se intuye que las enfermedades mentales y neurológicas afectan a estos mismos aspectos de la neurotransmisión química. La neurona modifica dinámicamente sus conexiones sinápticas a lo largo de su ciclo vital en respuesta al aprendizaje, a las experiencias vitales, a la programación genética, a los cambios epigenéticos, a los fármacos y a las enfermedades, siendo la neurotransmisión química el aspecto clave que subyace en la regulación de todos estos procesos fundamentales.

Transportadores, receptores y enzimas como objetivo de la acción de los psicofármacos

Transportadores de neurotransmisores como objetivos de la acción de los psicofármacos 29 Clasificación y estructura 29 Transportadores de monoamina (familia de genes SLC6)

como objetivos de fármacos psicotrópicos 31 Otros transportadores de neurotransmisores (familias de los genes SLC6 y SLC1) como objetivos de fármacos psicotrópicos 34

¿Dónde se localizan los transportadores de histamina y neuropéptidos? 35

Transportadores vesiculares: Subtipos y función 35

Transportadores vesiculares (familia de genes SLC18) como objetivo de fármacos psicotrópicos 35
Receptores acoplados a la proteína G 36
Estructura y función 36

Receptores acoplados a la proteína G como objetivos de fármacos psicotrópicos 36

Enzimas como sitio de la acción de fármacos psicotrópicos 45

Enzimas citocromo P450 fármaco-metabolizadoras como objetivo de fármacos psicotrópicos 49 Resumen 50

Los fármacos psicotrópicos tienen mecanismos de acción muy diversos, pero todos tienen sus objetivos en zonas moleculares específicas que producen profundos efectos sobre la neurotransmisión. Por tanto, es necesario entender la infraestructura anatómica y los sustratos de la neurotransmisión (Capítulo 1) para lograr una buena comprensión del funcionamiento de los fármacos psicotrópicos. A pesar de que en la práctica clínica actual se emplean más de 100 fármacos psicotrópicos esenciales (ver Psicofarmacología Esencial de Stahl: Guía del prescriptor), solo existen unos pocos lugares de acción para todos estos agentes terapéuticos. Específicamente, alrededor de un tercio de los fármacos psicotrópicos tienen como objetivo uno de los transportadores de un neurotransmisor (Figura 2-1). Otro tercio tiene como objetivo los receptores acoplados a las proteínas G, y quizás solo un 10% fijan su objetivo en las enzimas. Estas tres zonas de acción serán tratadas en el Capítulo 3. Así, con tan solo dominar cómo unas pocas zonas moleculares regulan la neurotransmisión el psicofarmacólogo puede entender las teorías sobre los mecanismos de acción de prácticamente todos los agentes psicofarmacológicos.

De hecho, estas dianas moleculares constituyen la base de la denominación de los psicofármacos. Es decir, existe un movimiento moderno para nombrar a los psicofármacos por su mecanismo de acción farmacológica (por ejemplo, inhibidor del transporte de serotonina, antagonista de la dopamina D₂, y antagonista de la serotonina 5HT_{2A}) en lugar de por su indicación terapéutica (por ejemplo, antidepresivo, antipsicótico, etc.). La denominación de los fármacos por su indicación terapéutica ha llevado a un sinfin de confusiones, ya que muchos fármacos se utilizan para indicaciones que van mucho más allá de su uso original

(por ejemplo, los llamados antipsicóticos que se utilizan para la depresión). Por lo tanto, a lo largo de este libro de texto utilizaremos, siempre que sea posible, la nueva nomenclatura de los fármacos (nomenclatura basada en la neurociencia), que se basa en el mecanismo de acción y no en la indicación terapéutica. En este capítulo y en el siguiente se explicarán todos los mecanismos conocidos a los que se dirigen los psicofármacos y que constituyen la base de su denominación.

Por último, dado que se conocen variantes genéticas para muchas dianas de los psicofármacos, existe un esfuerzo continuo por determinar en qué medida dichas variantes genéticas pueden aumentar o disminuir las probabilidades de que un paciente tenga una buena respuesta clínica o efectos secundarios a los fármacos que se dirigen a esa diana, en un proceso denominado farmacogenómica. La base científica para la aplicación clínica de las variantes genéticas de las dianas de los fármacos psicotrópicos aún está evolucionando, pero los conocimientos actuales se mencionarán brevemente cuando se describa la diana específica a lo largo de este libro de texto.

TRANSPORTADORES DE NEUROTRANSMISORES COMO OBJETIVO DE LA ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Clasificación y estructura

Las membranas neuronales sirven normalmente para mantener constante el medio interno de la neurona actuando como barreras contra la intrusión de moléculas externas y el escape de moléculas internas. Sin embargo,

Los cinco objetivos moleculares de los fármacos psicotrópicos



D

~ 30% fármacos psicotrópicos





Enzima ~ 10% de fármacos psicotrópicos

C



4 regiones transmembrana canal iónico regulado por ligandos - 20% fármacos psicotrópicos



6 regiones transmembrana canal iónico regulado por ligandos -10% fármacos psicotrópicos

Figura 2-1 Los objetivos moleculares de los fármacos psicotrópicos. Hay solo unos pocas zonas de acción principales para la amplia variedad de fármacos psicotrópicos empleados en la práctica clínica. Aproximadamente, un tercio de los fármacos psicotrópicos tienen como objetivo uno de los transportadores con doce regiones transmembrana para un neurotransmisor (A), mientras otro tercio actúa sobre los receptores con siete regiones transmembrana acoplados a las proteínas G (B). Los lugares de acción para el tercio restante de los fármacos psicotrópicos son enzimas (C), canales iónicos regulados por ligandos con cuatro regiones transmembrana (D) y canales iónicos sensibles a voltaje con seis regiones transmembrana (E).

se requiere una permeabilidad selectiva de la membrana para permitir simultáneamente la descarga y la captación de moléculas específicas en respuesta a las necesidades del funcionamiento celular. Un buen ejemplo de esto son los neurotransmisores, los cuales se liberan desde las neuronas durante la neurotransmisión y, en muchos casos, son transportados también de vuelta dentro de las neuronas presinápticas como un mecanismo de recaptación después de su liberación. Esta recaptación se hace para que el neurotransmisor sea reutilizado en una neurotransmisión posterior. Además, una vez dentro de la neurona, la mayoría de los neurotransmisores se transportan otra vez dentro de vesículas sinápticas para su almacenamiento, protección del metabolismo y uso inmediato en el empuje de una futura neurotransmisión.

Ambos tipos de transporte de neurotransmisor -tanto la recaptación presináptica como el almacenamiento vesicular- utilizan un transportador molecular que pertenece a la "superfamilia" de proteínas con doce regiones transmembrana (Figura 2-1A y 2-2). Es decir,

los transportadores de neurotransmisor tienen en común la estructura de entrada y salida de la membrana 12 veces (Figura 2-1A). Estos transportadores son un tipo de receptores que se unen al neurotransmisor antes de transportarlo a través de la membrana.

Recientemente, se han podido determinar detalles concretos de las estructuras de los transportadores de neurotransmisor; esto ha llevado a una propuesta de subclasificación de transportadores de neurotransmisor. Así, hay dos subclases principales de transportadores de membrana plasmática para neurotransmisores. Algunos de estos transportadores son presinápticos y otros están en las membranas gliales. La primera subclase se compone de los transportadores acoplados a sodio/cloruro, y se la denomina familia de genes SLC6 de portador soluble, e incluye transportadores para las monoaminas serotonina, noradrenalina y dopamina (Tabla 2-1 y Figura 2-2A) así como para el neurotransmisor GABA (ácido gamma aminobutírico) y para el aminoácido glicina (Tabla 2-2 y Figura 2-2A).

Tabla 2-1 Transportadores presinápticos de monoamina

Transportador	Abreviatura frecuente	Familia de genes	Sustrato endógeno	Falso sustrato
Transportador de serotonina	TSER	SLC6	Serotonina	Éxtasis (MDMA)
Transportador de noradrenalina	TNE	SLC6	Noradrenalina	Dopamina Epinefrina Anfetamina
Transportador de dopamina	TAD	SLC6	Dopamina	Noradrenalina Epinefrina Anfetamina

*MDMA = 3,4 metilendioximetanletamina.

Tabla 2-2 Transportadores de aminoácidos y GABA neuronales y gliales

Transportador	Abreviatura más común	Familia de genes	Sustrato endógeno
Transportador de GABA 1 (neuronal y glial)	GAT-1	SLC6	GABA
Transportador de GABA 2 (neuronal y glial)	GAT-2	SLC 6	GABA b-alanina
Transportador de GABA 3 (mayormente glial)	GAT-3	SLC 6	GABA b-alanina
Transportador de GABA 4 también llamado transportador de betaína (neuronal y glial)	GAT 4 BGT-1	SLC6	GABA betaina
Transportador de glicina 1 (mayormente glial)	TG-1	SLC 6	Glicina
Transportador de glicina 2 (neuronal)	TG-2	SLC 6	Glicina
Transportadores de aminoácido excitatorio 1-5	EAAT-1-5	SLC 1	L-glutamato L-aspartato

La segunda subclase comprende los transportadores de glutamato de alta afinidad, también llamados familia de genes SLC1 de portadores solubles (Tabla 2-2 y Figura 2-2A).

Además, hay tres subclases de transportadores de vesícula sináptica intracelular para neurotransmisores. La familia de genes SLC18 abarca tanto los transportadores vesiculares de monoamina (VMATs) para serotonina, noradrenalina, dopamina e histamina, como el transportador vesicular de acetilcolina (VAChT). La familia de genes SLC32 está compuesta por los transportadores vesiculares de aminoácido inhibidor (TVAAI). Finalmente, la familia de genes SLC17 está compuesta por los transportadores vesiculares de glutamato, tales como TVG1-3 (Tabla 2-3 y Figura 2-2B).

Transportadores de monoamina (familia de genes SLC6) como objetivo de fármacos psicotrópicos Los mecanismos de recaptación de monoaminas utilizan transportadores presinápticos únicos (Figura 2-2A) en cada neurona monoaminérgica, pero el mismo transportador vesicular en las tres neuronas monoaminérgicas (las neuronas histaminérgicas también utilizan el mismo transportador vesicular) (Figura 2-2B). Es decir, para la monoamina serotonina,

el transportador presináptico exclusivo es conocido como TSER; para la noradrenalina, es el TNE; y para la dopamina, el TDA (Tabla 2-1 y Figura 2-2A). Estas tres monoaminas son transportadas dentro de vesículas sinápticas de sus respectivas neuronas por el mismo transportador vesicular conocido como transportador de monoamina vesicular 2 (TVMA2) (Figura 2-2B y Tabla 2-3).

Aunque los transportadores presinápticos para estos tres neurotransmisores –TSER, TNE y TAD– son únicos en sus secuencias de aminoácidos y afinidades de unión para las monoaminas, cada transportador monoaminérgico presináptico tiene una considerable afinidad por otras aminas distintas a aquella que corresponde a su propia neurona (Tabla 2-1). Así, cuando otros neurotransmisores transportables o fármacos están en el entorno de un determinado transportador monoaminérgico, también pueden ser transportados dentro de la neurona presináptica haciendo *autostop* con ciertos transportadores que pueden llevarlos dentro de la neurona.

Por ejemplo, el transportador de noradrenalina (TNE) tiene alta afinidad tanto por el transporte de dopamina como por el de noradrenalina; el transportador

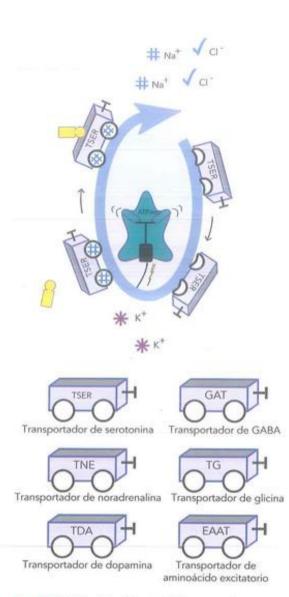


Figura 2-2A ATPasa de sodio-potasio. El transporte de muchos neurotransmisores dentro de la neurona presináptica no es pasivo sino que más bien requiere energía. Esta energía se suministra por la ATPasa de sodio-potasio (adenosina trifosfatasa), una enzima que también se conoce a veces como la bomba de sodio. La ATPasa de sodio-potasio bombea sodio continuamente fuera de la neurona, creando un gradiente decreciente. El transporte "cuesta abajo" de sodio está acoplado al transporte "hacia arriba" de monoaminas. En muchos casos, esto también implica el cotransporte de cloruro y, en algunos casos, el contratransporte de potasio. Algunos ejemplos de transportador de neurotransmisor incluyen el transportador de serotonina (TSER), el transportador de noradrenalina (TNE), el transportador de dopamina (TAD), el transportador de GABA (GAT), el transportador de glicina (TG) y el transportador de aminoácido excitatorio (EAAT).

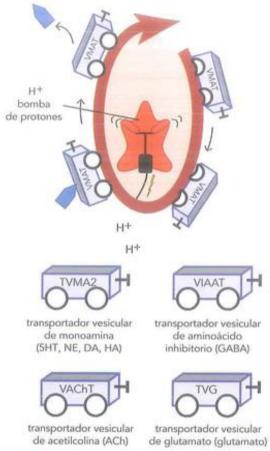


Figura 2-2B Transportadores vesiculares. Los transportadores vesiculares empaquetan neurotransmisores dentro de las vesiculas sinápticas mediante el empleo de una ATPasa de protones o bomba de protones. La bomba de protones utiliza energia para bombear continuamente protones cargados positivamente fuera de la vesícula sináptica. El neurotransmisor puede ser transportado dentro de la vesícula sináptica, manteniendo constante la carga dentro de la vesícula. Algunos ejemplos de transportadores vesículares incluyen el transportador vesícular de monoamina (TVMA2), que transportador vesícular de acetilcolina (VAChT), que transporta acetilcolina; el transportador vesícular de aminoácido inhibitorio (TVAAI), que transporta GABA; y el transportador vesícular de glutamato (TVG), que transporta glutamato.

de dopamina TAD tiene alta afinidad tanto por el transporte de anfetaminas como por el de dopamina; el transportador de serotonina TSER tiene alta afinidad tanto por el transporte de "éxtasis" (la droga de abuso 3,4-metilendioximetanfetamina o MDMA) como por el de serotonina (Tabla 2-1).

¿Cómo son transportados los neurotransmisores? Las monoaminas no son transportadas pasivamente

Tabla 2-3 Transportadores vesiculares de neurotransmisores

Transportador	Abreviatura más común	Familia de genes	Sustrato endógeno
Transportadores vesiculares de monoamina 1 y 2	VMAT 1 TVMA2	SLC 18	Serotonina Dopamina Histamina Noradrenalina
Transportador vesicular de acetilcolina	VAChT	SLC 18	Acetilcolina
Transportador vesicular de aminoácido inhibidor	TVAAI	SLC32	GABA
Transportadores vesiculares de glutamato 1-3	TVG 1-3	SLC17	Glutamato

dentro de la neurona presináptica porque se requiere energía para concentrar las monoaminas dentro de una neurona presináptica. Esta energia es suministrada por los transportadores de la familia de genes SLC6 acoplando el transporte "cuesta abajo" de sodio (un gradiente de concentración arriba) con el transporte "cuesta arriba" de monoamina (un gradiente de concentración abajo) (Figura 2-2A). Así, los transportadores de monoamina son realmente cotransportadores sodio-dependientes; en la mayoría de los casos, esto implica el cotransporte adicional del cloruro y en algunos casos el cotransporte de potasio. Todo esto se hace posible acoplando el transporte de monoamina a la actividad de una ATPasa sodio-potasio (adenosina trifosfatasa), una enzima conocida también como la "bomba de sodio" que crea un gradiente descendente para el sodio, bombeando continuamente sodio fuera de la neurona (Figura 2-2A).

Recientemente, se ha sugerido que la estructura de un transportador monoaminérgico de la familia SLC6 podría tener zonas de unión no solo para la monoamina sino también para dos iones de sodio (Figuras 2-2A). Además, estos transportadores pueden existir como dímeros, o dos copias que trabajan juntas. Sin embargo, la forma en la que cooperan todavía no se comprende bien y no se muestra en las figuras. Hay otros sitios de unión en este transportador –aún no están bien definidos– para fármacos tales como los antidepresivos, que se unen al transportador e inhiben la recaptación de las monoaminas pero no se unen al sitio del sustrato y no son transportados dentro de la neurona; así podemos decir que son alostéricos ("en otro sitio o zona").

En ausencia de sodio, el transportador monoaminérgico tiene poca afinidad por su sustrato monoaminérgico, de modo que no hay unión ni

al sodio ni a la monoamina. Un ejemplo de esto se muestra para el caso del transportador de serotonina TSER en la Figura 2-2A, donde algunos "vagones" de transporte tienen los neumáticos desinflados, indicando tanto la falta de unión del sodio como la ausencia de unión de la serotonina a su sitio de unión de sustrato, dado que el transportador tiene poca afinidad por la serotonina en ausencia de sodio. El sitio alostérico para la unión de un antidepresivo está también vacío (asiento delantero en la Figura 2-2A). Sin embargo, en presencia de iones de sodio, las ruedas están "infladas" por la unión de sodio y la serotonina puede ahora también unirse a su sitio de sustrato sobre TSER. Esta situación queda preparada para el transporte de serotonina de vuelta a la neurona serotoninérgica, junto con el cotransporte de cloruro sódico descendiendo el gradiente y dentro de la neurona y el contratransporte del potasio fuera de ella (Figura 2-2A). Sin embargo, si un fármaco se une a un sitio alostérico inhibidor sobre TSER, esto reduce la afinidad del transportador de serotonina TSER hacia su sustrato de serotonina y se impide la unión de

¿Cuál es la importancia de esto? El bloqueo del transportador monoaminérgico presináptico tiene un enorme impacto sobre la neurotransmisión en cualquier sinapsis que utilice ese neurotransmisor. La recaptación normal de neurotransmisor por el transportador presináptico en la Figura 2-2A impide que los niveles de este neurotransmisor se acumulen en la sinapsis. Normalmente, tras la liberación desde la neurona presináptica, los neurotransmisores solo tienen tiempo para un breve baile en sus receptores sinápticos; la fiesta pronto se acaba porque las monoaminas vuelven a entrar dentro de su neurona presináptica en sus transportadores (Figura 2-2A). Si lo que se busca es potenciar la actividad

sináptica normal de estos neurotransmisores o restaurar una actividad sináptica disminuida de estos, es posible lograrlo bloqueando estos transportadores. Aunque esto podría no parecer de gran trascendencia, el hecho es que se piensa que esta alteración en la neurotransmisión química -es decir, la potenciación de la acción de la monoamina sináptica- subyace en los efectos clínicos de todos los agentes que bloquean los transportadores monoaminérgicos, incluyendo la mayoría de los medicamentos que tratan el TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad). Los "estimulantes" para el TDAH, como el metilfenidato y la anfetamina, así como como la droga de abuso cocaína, todos actúan sobre TAD y TNE. Asimismo, la mayoría de los fármacos que tratan la depresión unipolar actúan sobre el TSER, el TNE, el TAD o alguna combinación de estos transportadores. Sin embargo, es un error llamar a estos agentes simplemente "antidepresivos", ya que no son tratamientos de primera línea para todas las formas de depresión, y se utilizan para muchas, muchas otras indicaciones además de la depresión unipolar. En concreto, muchos fármacos que bloquean los transportadores de monoaminas no sólo son eficaces en el tratamiento de la depresión unipolar. También se utilizan para tratar muchas formas de ansiedad, desde el trastorno de ansiedad generalizada hasta el trastorno de ansiedad social y el trastorno de pánico; para reducir el dolor neuropático en la fibromialgia, la neuralgia postherpética, el dolor neuropático periférico diabético y otras patologías dolorosas; para mejorar los trastornos alimentarios, los trastornos impulsivo-compulsivos, el trastorno obsesivocompulsivo y los trastornos relacionados con el trauma y el estrés, como el trastorno de estrés postraumático. También tienen otras acciones terapéuticas. Además, algunas formas de depresión, sobre todo la depresión bipolar y la depresión con características mixtas, no se tratan en primera línea con fármacos que bloquean los transportadores de monoaminas. No es de extrañar que ya no llamemos a los agentes que bloquean los transportadores de monoaminas simplemente "antidepresivos".

Dada la alta prevalencia de los trastornos que tratan los inhibidores de los transportadores de monoaminas, no sorprende que estos fármacos se encuentren entre los medicamentos psicotrópicos más recetados. De hecho, algunas estimaciones indican que sólo en Estados Unidos se prescribe un inhibidor del transporte de monoaminas cada segundo de cada minuto de cada hora de cada día (¡muchos millones de recetas al año!). Además, alrededor de un tercio de los 100 fármacos psicotrópicos esenciales que se recetan actualmente actúan dirigiéndose a uno o más de los tres transportadores de monoaminas. Así pues, el lector puede ver por qué entender los transportadores de monoaminas y la forma en que los distintos fármacos actúan sobre estos transportadores es tan importante para comprender cómo funciona una de las clases de agentes fundamentales en psicofarmacología. Otros transportadores de neurotransmisores (familia de genes SLC6 y SLC1) como objetivo de fármacos psicotrópicos

Además de los tres transportadores para las monoaminas tratados en detalle en el punto anterior, hay otros transportadores para otros diversos neurotransmisores o sus precursores. Aunque engloban una docena de transportadores adicionales, solo hay un fármaco psicotrópico en uso clínico conocido que se une a cualquiera de estos transportadores. Así, existe un transportador presináptico para la colina, el precursor del neurotransmisor acetilcolina, pero no sabemos de ningún fármaco que tenga como objetivo este transportador. Hay también varios transportadores para el omnipresente neurotransmisor inhibidor GABA, conocido como GAT1-4 (Tabla 2-2). Aunque el debate continúa sobre la exacta localización de estos subtipos en las neuronas presinápticas, la glía circundante o incluso las neuronas postsinápticas, está claro que un transportador presináptico clave de GABA es el transportador GAT1. El anticonvulsivo tiagabina es un inhibidor selectivo de GAT1 y cuando el GAT1 es bloqueado por tiagabina, las concentraciones sinápticas de GABA se incrementan. Además de las acciones anticonvulsivas, este aumento de GABA sináptico puede tener acciones terapéuticas en ansiedad, trastornos del sueño y dolor. No hay otros inhibidores de este transportador disponibles para uso clínico.

Finalmente, hay múltiples transportadores para dos neurotransmisores de aminoácidos, la glicina y el glutamato (Tabla 2-2). No se conocen fármacos utilizados en la práctica clínica para bloquear los transportadores de glicina. Los transportadores de glicina, junto con los transportadores de colina y GABA, son todos miembros de la misma familia de genes junto con los transportadores monoaminérgicos (SLC6) y tienen una estructura similar (Figura 2-2A y Tablas 2-1 y 2-2). Sin embargo, los transportadores de glutamato pertenecen a una única familia, la SLC1, y tienen una estructura única y algunas funciones distintas respecto a los transportadores de la familia SLC6 (Tabla 2-2).

Concretamente, hay varios transportadores para el glutamato, conocidos como transportadores de aminoácidos excitatorios 1-5, o EAAT1-5 (Tabla 2-2). La localización exacta de estos transportadores en las neuronas presinápticas, postsinápticas o la glía todavía en curso de investigación, pero la recaptación del glutamato dentro de la glía está totalmente reconocida como sistema clave de la recaptación de glutamato, para usarlo de nuevo una vez ha sido liberado. El transporte dentro de la glía da lugar a la conversión de glutamato en glutamina; después, la glutamina entra en la neurona presináptica para reconvertirse en glutamato. No se conoce ningún fármaco utilizado en la práctica clínica que pueda bloquear los transportadores de glutamato.

Una diferencia entre el transporte de neurotransmisores de la familia de genes SLC6 y el transporte de glutamato de la familia de genes SLC1 es que el glutamato no parece cotransportar cloruro con sodio cuando este también cotransporta glutamato. Además, el transporte de glutamato se caracteriza casi siempre por el cotransporte de potasio, mientras que este no es siempre el caso de los transportadores de la familia de genes SLC6. Los transportadores de glutamato pueden trabajar juntos como trímeros más que como dímeros, como parece que hacen los transportadores SLC6. La relevancia funcional de estas diferencias sigue sin estar clara, pero podría salir a la luz si se descubren los agentes psicofarmacológicos de utilidad clínica que tienen como objetivo los transportadores de glutamato. Dado que a menudo podría ser deseable disminuir más que potenciar la neurotransmisión de glutamato, tampoco resulta evidente la futura utilidad de los transportadores de glutamato como objetivos terapéuticos.

¿Dónde se localizan los transportadores de histamina y neuropéptidos?

Es interesante apuntar que, aparentemente, no todos los neurotransmisores son regulados por transportadores de recaptación. Al parecer, el neurotransmisor central histamina no tiene un transportador presináptico propio (aunque es transportado dentro de vesículas sinápticas por TVMA2, el mismo transportador empleado por las monoaminas -ver Figura 2-2B). Así, se cree que su inactivación es enteramente enzimática. Lo mismo puede decirse de los neuropéptidos, ya que no se han encontrado bombas de recaptación ni transportadores presinápticos para ellos y se piensa que esta clase de neurotransmisores carece de ellos. Todo apunta a que la inactivación de los neuropéptidos se hace por difusión, abducción y destrucción enzimática, pero no por transporte presináptico. Siempre cabe la posibilidad de que en un futuro se descubra un transportador para alguno de estos neurotransmisores, pero por el momento no se conocen transportadores presinápticos ni para la histamina ni para los neuropéptidos.

Transportadores vesiculares: Subtipos y función Los transportadores vesiculares para las monoaminas (VMATs) son miembros de la familia de genes *SLC18* y ya han sido explicados. Se muestran en la Figura 2-2B y se enumeran en la Tabla 2-3, al igual que el transportador vesicular para la acetilcolina –también un miembro de la familia de genes *SLC18* pero conocido como VAChT. El transportador vesicular GABA es un miembro de la familia de genes *SLC32* y se lo denomina TVAAI, o transportador vesicular de aminoácido inhibidor (Figura 2-2B y Tabla 2-3). Finalmente, los transportadores vesiculares de

glutamato, llamados TVG 1-3, o transportadores vesiculares de glutamato 1, 2 y 3, son miembros de la familia de genes SLC17 y se muestran también en la Figura 2-2B y en la Tabla 2-3. El SV2A es un novedoso transportador de la vesícula sináptica de doce regiones transmembrana de mecanismo incierto y sin claros sustratos; está localizado dentro de la membrana de la vesícula sináptica y se une selectivamente a levetiracetam, un anticonvulsivo, quizá para interferir con la liberación del neurotransmisor y consiguiendo así reducir las crisis epilépticas.

¿Cómo entran los neurotransmisores en las vesículas sinápticas? En el caso de los transportadores vesiculares, el almacenamiento de neurotransmisores viene facilitado por una ATPasa de protones, conocida como "bomba de protones", la cual utiliza energía para bombear protones con carga positiva fuera de la vesícula sináptica de forma continua (Figura 2-2B). Los neurotransmisores pueden concentrarse contra gradiente sustituyendo su propia carga positiva dentro de la vesícula por la carga positiva del protón que está siendo bombeado hacia afuera. De esta manera, los neurotransmisores más que ser transportados son "antiportados" -es decir, ellos entran mientras que los protones son activamente transportados fuera, manteniendo constante la carga dentro de la vesícula. Este concepto se muestra en la Figura 2-2B para el VMAT transportando dopamina a cambio de protones. Podemos contrastar esto con la Figura 2-2A, donde un transportador monoaminérgico en la membrana presináptica está cotransportando una monoamina junto con sodio y cloruro, pero con la avuda de una ATPasa de sodio y potasio (bomba de sodio) más que con la bomba de protones.

Transportadores vesiculares (familia de genes SLC18) como objetivo de los fármacos psicotrópicos

No se sabe de ningún fármaco que tenga como objetivo los transportadores vesiculares de acetilcolina (familia de genes SLC18), GABA (familia de genes SLC32) y glutamato (familia de genes SLC17). Sin embargo, los transportadores monoaminérgicos de la familia de genes SLC18, o VMATs, especialmente aquellos de las neuronas dopaminérgicas, son un objetivo potencial de varios fármacos, entre los cuales se encuentra la anfetamina (como sustrato transportado) y la tetrabenazina, así como sus derivados deutetrabenazina y valbenazina (como inhibidores; véase Capítulo 5). Así, la anfetamina tiene dos objetivos: los transportadores mono-aminérgicos y los VMATs. Por su parte, otros estimulantes para TDAH, otros fármacos para el TDAH, como el metilfenidato, y la llamada sustancia de abuso "estimulante" cocaína, se dirigen únicamente a los transportadores de monoaminas, y de forma muy parecida a la descrita para los ISRS en el transportador de serotonina.

RECEPTORES ACOPLADOS A LA PROTEÍNA G

Estructura y función

Otro objetivo importante de los fármacos psicotrópicos es la clase de receptores acoplados a la proteína G. Todos estos receptores tienen una estructura de siete regiones transmembrana, que significa que estas cruzan la membrana siete veces (Figura 2-1). Cada una de las regiones transmembrana se agrupa alrededor de un núcleo central que contiene un sitio de unión para un neurotransmisor. Los fármacos pueden interaccionar en el sitio de unión de ese mismo neurotransmisor o en otras zonas (sitios alostéricos) del receptor. Esto puede llevar a un amplio rango de modificaciones de las acciones del receptor debido a la imitación o al bloqueo, parcial o total, de la función del neurotransmisor que normalmente ocurre en este receptor. Estas acciones farmacológicas en los receptores acoplados a proteína G pueden modificar así eventos moleculares posteriores, tales como la activación o la inactivación de las fosfoproteínas y, por tanto, el determinar qué enzimas, receptores o canales iónicos son modificados por la neurotransmisión. Igualmente, tales acciones de los fármacos pueden cambiar qué genes se expresan y así qué proteínas se sintetizan y qué funciones se amplifican, desde la sinaptogénesis, a la síntesis del receptor y enzima y a la comunicación con neuronas descendentes inervadas por la neurona con el receptor acoplado a proteína G.

En el Capítulo 1, que trata la neurotransmisión química y la transducción de señales, se describen todas estas acciones sobre la neurotransmisión por receptores acoplados a proteína G. El lector debería tener un buen dominio de la función de los receptores acoplados a proteína G y su papel en la transducción de señales desde neurotransmisores específicos, tal como quedó explicado en el Capítulo 1, para entender cómo los fármacos que actúan sobre los receptores acoplados a proteína G modifican la transducción de señal que parte desde estos receptores. Es importante entender esto porque las modificaciones inducidas por estos fármacos en la transducción de señal en los receptores acoplados a proteína G pueden tener profundos efectos sobre los síntomas psiquiátricos. De hecho, la acción más frecuente de los fármacos psicotrópicos utilizados en la práctica clínica es la de modificar las acciones de los receptores acoplados a proteína G, resultando en acciones terapéuticas o en efectos secundarios. Más de una docena de receptores acoplados a proteína G como objetivo de diversos fármacos son analizados en los capítulos clínicos que siguen. Aquí describiremos cómo los distintos fármacos estimulan o bloquean estos receptores, y a lo largo de este libro mostraremos cómo fármacos específicos que actúan sobre determinados receptores acoplados a proteína G tienen acciones específicas sobre trastornos psiquiátricos concretos, así como efectos secundarios característicos.

Receptores acoplados a proteína G como objetivo de los fármacos psicotrópicos

Los receptores acoplados a proteína G son una gran superfamilia de receptores que interactúan con muchos neurotransmisores y muchos fármacos psicotrópicos (Figura 2-1B). Hay muchas maneras de subclasificar estos receptores, aunque los subtipos farmacológicos son quizá los que más relevancia tienen para los clínicos que desean atacar receptores específicos con los fármacos

El espectro agonista

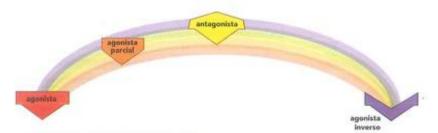


Figura 2-3 Espectro agonista. Aquí se muestra el espectro agonista. Los neurotransmisores que existen naturalmente estimulan a los receptores y son por tanto agonistas. Algunos fármacos también estimulan a los receptores y son por ello agonistas también. Los fármacos pueden estimular los receptores en un menor grado que el neurotransmisor natural; son llamados agonistas parciales o estabilizadores. Existe la idea errónea frecuente de que los antagonistas son lo contrario de los agonistas porque bloquean las acciones de los agonistas. Sin embargo, aunque los antagonistas previenen las acciones de los agonistas, no tienen actividad por si mismos en ausencia de sus agonistas. Por esta razón, los antagonistas a veces se denominan "silenciosos". Los agonistas inversos, por otro lado, tienen acciones opuestas en comparación con los agonistas. Es decir, ellos no solo bloquean a los agonistas sino que también pueden reducir la actividad por debajo del nivel basal cuando no hay ningún agonista presente. Así, el espectro agonista abarca desde los agonistas totales a los agonistas parciales, pasando por los antagonistas "silenciosos" y finalmente llegando a los agonistas inversos.

Sin agonista: actividad constitutiva

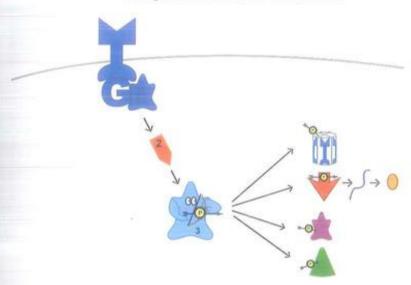


Figura 2-4 Actividad constitutiva, La ausencia del agonista no significa que no haya actividad relacionada con receptores acoplados a la proteina G. Más bien, en ausencia de agonista, la conformación del receptor es tal que lleva a un nivel bajo de actividad, o actividad constitutiva. Así, la transducción de señal aún se produce, pero a baja frecuencia. El que esta actividad constituyente produzca una transducción de señal detectable estará determinado por la densidad del receptor en esa región cerebral.

psicotrópicos utilizados en la práctica clínica. Es decir, el neurotransmisor natural interactúa en todos sus subtipos de receptores, pero hay muchos fármacos que son más selectivos que el propio neurotransmisor para ciertos subtipos de receptores y así definen un subtipo farmacológico de receptor en el que ellos interactúan específicamente. Esto correspondería con el concepto de un neurotransmisor como llave maestra que abre todas las puertas y donde los fármacos que interactúan en subtipos de receptores farmacológicamente específicos funcionan como una llave específica que abre solo una puerta. Aquí desarrollaremos la idea de que los fármacos tienen muchas formas de interactuar en los subtipos farmacológicos de receptores acoplados a proteína G, lo cual tiene lugar a lo largo de un "espectro agonista" (Figura 2-3).

Sin agonista

Un concepto importante para el "espectro agonista" es que la ausencia de agonista no implica necesariamente que no ocurra nada con la transducción de señal en los receptores acoplados a proteína G. Se cree que los agonistas producen un cambio de conformación en los receptores acoplados a proteína G que lleva a la activación completa del receptor y así a una transducción de señal completa. En ausencia de agonista, este mismo cambio de conformación puede aún ocurrir en algunos sistemas de receptores pero solo a una muy baja frecuencia. Esto se suele denominar actividad constitutiva, que puede estar presente especialmente en los sistemas de receptores y en las zonas del cerebro donde hay una alta densidad de receptores. Así, incluso cuando un evento tiene lugar a muy baja frecuencia pero entre

un alto número de receptores, puede aún generar una producción de transducción de señales detectable. Esto se representa como una pequeña cantidad –no ausencia– de transducción de señal en la Figura 2-4.

Agonistas

Un agonista produce un cambio de conformación en el receptor ligado a la proteína G que activa la síntesis del segundo mensajero al máximo alcance posible (es decir, la acción de un agonista total). El agonista total es generalmente representado por el mismo neurotransmisor natural, aunque algunos fármacos pueden también actuar plenamente como el propio neurotransmisor natural. El significado desde la perspectiva de la neurotransmisión química es que la cadena completa de transducción de señal posterior está desencadenada por un agonista total. Así, las proteínas posteriores son fosforiladas al máximo y los genes recibenel máximo impacto. La pérdida de las acciones agonistas de un neurotransmisor en los receptores acoplados a proteína G, debido a una neurotransmisión deficiente por cualquier causa, llevaría a la pérdida de esta rica proeza química posterior. Así, los agonistas que restauran esta acción natural serían potencialmente útiles en estados donde una reducida señal de transducción lleve a síntomas no deseados.

Hay dos vías principales para estimular los receptores acoplados a proteína G con una acción agonista completa. En primer lugar, hay varios ejemplos de fármacos que se unen directamente al sitio del neurotransmisor y producen la misma serie de efectos de transducción de señal como un agonista total (ver Tabla 2-4). Estos

Agonista total: máxima señal de transducción

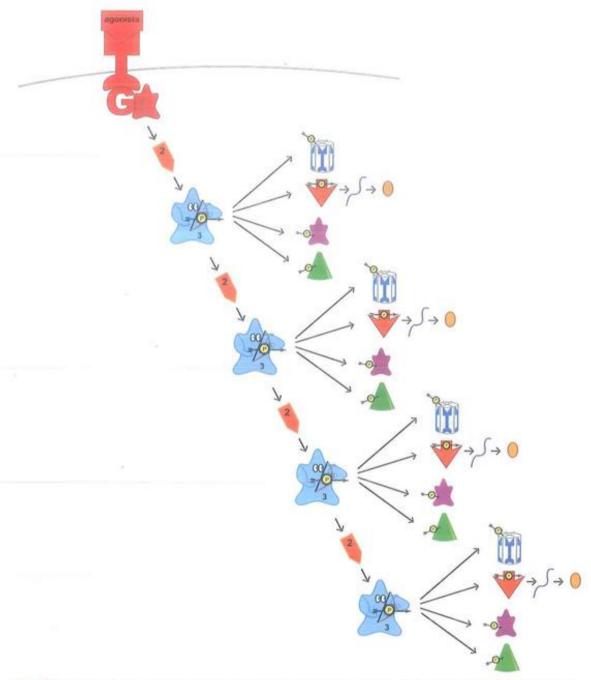


Figura 2-5 Agonista total: transducción de señal máxima. Cuando un agonista total se une a receptores acoplados a la proteína G causa unos cambios de conformación que llevan a una transducción de señal máxima. Así, se optimizan todos los efectos de transducción de señal posteriores, tales como la fosforilación de proteínas y la activación de genes.

Tabla 2-4 Principales receptores acoplados a la proteina G como objetivo directo de los fármacos psicotrópicos

Neurotransmisor	Receptor de proteina G y subtipo	Acción farmacológica	Acción terapéutica
	farmacológico como objetivo directo		
Dopamina	D_2	Antagonista o agonista parcial	Antipsicótico; antimaníaco
Serotonina	5HT _{2A}	Antagonista o agonista inverso	Acciones antipsicóticas en la psicosis de la enfermedad de Parkinson Acciones antipsicóticas en la psicosis asociada a la demencia Reducción del parkinsonismo inducido por fármacos
			Posible reducción de los sintomas negativo: en esquizofrenia Posible acción estabilizadora del humor y acciones antidepresivas en el trastorno bipolar Mejora del insomnio y la ansiedad
		Agonista	Acciones psicomiméticas Tratamiento experimental de la depresión refractaria y otros trastornos, especialmente junto con psicoterapia
	5HT _{TAV1D}	Antagonista o agonista parcial	Posibles acciones procognitivas y antidepresivas
	5HT _{2C}	Antagonista	Antidepresivo
	5HT,	?	?
	5HT,	Antagonista	Posibles acciones procognitivas y antidepresivas
	5HT _{1A}	Agonista parcial	Reducción del parkinsonismo inducido por fármacos Ansiolítico
			Potenciador de la acción antidepresiva de los ISRS/IRSN
Noradrenalina	Alfa 2	Antagonista	Acciones antidepresivas
		Agonista	Mejora de cognición y alteración conductua en TDAH
	Alfa 1	Antagonista	Mejora del sueño (pesadillas)
			Mejora de la agitación en Alzheimer
			Efectos secundarios de hipotensión ortostática y posible sedación
GABA	GABA-B	Agonista	Cataplexia
			Somnolencia en narcolepsia Posible refuerzo del sueño de onda lenta Reducción del dolor en dolor crónico y fibromialgia
			Posible utilidad en trastorno por uso de alcohol y abstinencia
Melatonina	MT,	Agonista	Mejora del insomnio y ritmos circadianos
	Annual State of Control of Contro		그는 그 그 그렇게 요즘하게 되었다면 하는 것이 되었다. 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그 그

Tabla 2-4 (cont.)

Neurotransmisor	Receptor de proteína G y subtipo farmacológico como objetivo directo	Acción farmacológica	Acción terapéutica
Histamina	Н,	Antagonista	Efecto terapéutico para la ansiedad y el insomnio. Efecto secundario de sedación y ganancia de peso
	H ₃	Antagonista/ agonista inverso	Mejora de la somnolencia diurna
Acetilcolina	M,	Agonista	Procognitivo y antipsicótico
		Antagonista	Efectos secundarios de alteración de la memoria, sedación
	M _e	Agonista	Antipsicótico
	M _{2/3}	Antagonista	Sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria
	M _s	?	Puede contribuir a la desregulación metabólica (dislipidemia y diabetes) ?
Orexina A,B	Ox1,2	Antagonista	Hipnótico para insomnio

Tabla 2-5 Principales receptores acoplados a la proteina G como objetivo indirecto de los fármacos psicotrópicos

Receptor de proteína G y subtipo farmacológico como objetivo indirecto	Acción farmacológica	Acción terapéutica
Acciones de agonista D _{1,2,3,4,5}	Inhibición de recaptación de dopamina/liberación por metilfenidato/anfetamina	Mejoría de TDAH, depresión, vigilia
Agonista 5HT _{1A} (autorreceptores somatodendríticos presinápticos)	Inhibición de la recaptación de serotonina por ISRIs/SNRIs	Antidepresivo; ansiolítico
Agonista 5HT _{2A} (receptores postsinápticos; posiblemente receptores postsinápticos de 5HT _{1A} , 5HT _{2C} , 5HT ₃ , 5HT ₃) Agonista 5HT _{2A/2C}	Liberación de serotonina por MDMA	Tratamiento "empatógeno" experimental para TEPT especialmente con psicoterapia
Agonista de todos los receptores de noradrenalina	Inhibición de la recaptación de noradrenalina	Antidepresivo; dolor neuropático; TDAH
M ₁ (posiblemente M ₂ -M ₅)	Agonista incrementando la acetilcolina en todos los receptores de acetilcolina mediante inhibición de acetilcolinesterasa	Cognición en Alzheimer
	y subtipo farmacológico como objetivo indirecto Acciones de agonista D _{123,85} Agonista 5HT _{1A} (autorreceptores somatodendríticos presinápticos) Agonista 5HT _{2A} (receptores postsinápticos; posiblemente receptores postsinápticos de 5HT _{1A} 5HT _{2C} , 5HT ₃ , 5HT ₃) Agonista 5HT _{2A/2C} Agonista de todos los receptores de noradrenalina	y subtipo farmacológico como objetivo indirecto Acciones de agonista D _{1,2,3,4,5} Agonista 5HT _{1,A} (autorreceptores somatodendríticos presinápticos) Agonista 5HT _{2,A} (receptores postsinápticos; posiblemente receptores postsinápticos de 5HT _{1,A} 5HT _{2C} , 5HT ₃ , 5HT ₃) Agonista 5HT _{2,A/2C} Liberación de serotonina por MDMA Agonista de todos los receptores de noradrenalina M ₁ (posiblemente M ₂ -M ₅) Agonista incrementando la acetilcolina en todos los receptores de acetilcolina mediante inhibición de

TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRNS, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; TEPT, trastorno de estrés postraumático; MDMA, 3.4-metilenodioximetanfetamina.

son agonistas que actúan directamente. En segundo lugar, hay muchos otros fármacos que pueden potenciar indirectamente los niveles del propio neurotransmisor agonista total natural (Tabla 2-5) y después esta cantidad aumentada de agonista natural se une al sitio del neurotransmisor en el receptor acoplado a proteina G. Esto ocurre cuando los mecanismos de inactivación del neurotransmisor están bloqueados. Los ejemplos más destacados de acciones indirectas de agonistas totales va han sido explicados anteriormente: la inhibición de los transportadores monoaminérgicos TSER, TNE y TAD y el transportador de GABA, GAT 1. Otra forma de llevar a cabo la acción indirecta del agonista total consiste en bloquear la destrucción enzimática de los neurotransmisores (Tabla 2-5). Dos ejemplos de ello son la inhibición de las enzimas monoamino oxidasa (MAO) y acetilcolinesterasa, explicado en más profundidad en los siguientes capítulos.

Antagonistas

Por otro lado, también es posible que la acción del agonista total sea demasiado eficiente y que la activación máxima de la cascada de transducción de señal no siempre sea deseable, como en los estados de sobreestimulación por neurotransmisores. En tales casos, bloquear la acción del neurotransmisor agonista natural puede ser lo deseable. Esta es la cualidad de un antagonista. Los antagonistas producen un cambio de conformación en el receptor acoplado a proteína G que

no produce cambio alguno en la transducción de señales –incluso ningún cambio en la cantidad de la actividad constitutiva que pudiera haberse dado en ausencia del agonista (comparar la Figura 2-4 con la Figura 2-6). Así, los antagonistas verdaderos son "neutrales" y puesto que ellos no tienen acciones por sí mismos, son también llamados "silenciosos".

En la práctica clínica, hay muchos más ejemplos de importantes antagonistas de receptores acoplados a proteína G que de agonistas totales que actúan directamente (ver la Tabla 2-4). Los antagonistas son conocidos tanto por ser mediadores de acciones terapéuticas en trastornos psiquiátricos como por ser causantes de efectos secundarios no deseados (Tabla 2-4). Algunos de estos pueden demostrar que son agonistas inversos (ver a continuación), pero la mayoría de los antagonistas utilizados en la práctica clínica son señalados simplemente como "antagonistas".

Los antagonistas bloquean las acciones de todo el espectro agonista (Figura 2-3). En presencia de un agonista, un antagonista bloqueará las acciones de ese agonista pero él mismo no hará nada (Figura 2-6). Los antagonistas simplemente vuelven la conformación del receptor al mismo estado que cuando no hay agonista (Figura 2-4). Curiosamente, un antagonista también bloqueará las acciones de un agonista parcial. Se piensa que los agonistas parciales producen un cambio de conformación en el receptor acoplado a proteína G que es un intermediario entre un agonista total y

Antagonista "silencioso": vuelta a la línea de base, solo actividad constitutiva, igual que sin el agonista

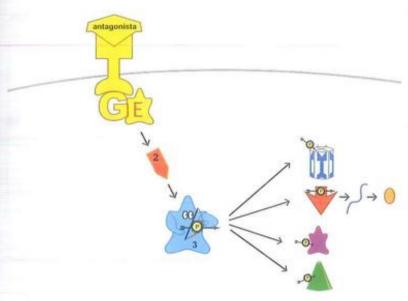


Figura 2-6 Antagonista "silencioso". Un antagonista bloquea a los agonistas (tanto totales como parciales) impidiendo su unión a los receptores acoplados a la proteína G, previniendo así que los agonistas causen una transducción de señal máxima y cambiando la conformación del receptor de vuelta al mismo estado al que tenía cuando el agonista no estaba presente. Los antagonistas también revierten los efectos de los agonistas inversos, también bloqueando la unión de los agonistas inversos y devolviendo la conformación del receptor a su estado basal. Los antagonistas no tienen ningún impacto en la transducción de señal en ausencia de un agonista.

la conformación basal del receptor en ausencia del agonista (Figuras 2-7 y 2-8). Un antagonista invierte la acción de un agonista parcial al devolver el receptor acoplado a proteina G a la conformación que tenía (Figura 2-6) cuando no había ningún agonista (Figura 2-4). Finalmente, un antagonista revierte un agonista inverso. Se cree que los agonistas inversos producen un estado de conformación del receptor que lo inactiva totalmente e incluso elimina la actividad constitutiva basal (Figura 2-9). Un antagonista lo revierte al estado

basal que permite la actividad constitutiva (Figura 2-6), el mismo que existía para el receptor en ausencia del neurotransmisor agonista (Figura 2-4).

Por tanto, es fácil comprobar que, por sí mismos, los antagonistas auténticos no tienen actividad, razón por la cual a veces se los denomina "silenciosos". Los antagonistas silenciosos devuelven al mismo estado (Figura 2-6) el espectro completo de cambios de conformación inducidos por fármacos en el receptor acoplado a proteína G (Figuras 2-3 a 2-10) —es decir,

Agonista parcial: señal de transducción aumentada parcialmente

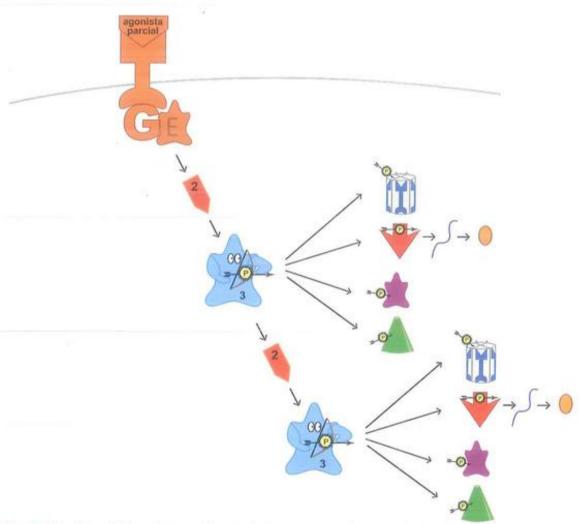


Figura 2-7 Agonista parcial. Los agonistas parciales estimulan a los receptores acoplados a proteína G para potenciar la transducción de señal, pero no llevan a una transducción de señal máxima de la manera que lo hacen los agonistas totales. Así, en ausencia de un agonista total, los agonistas parciales incrementan la transducción de señal. Sin embargo, en presencia de un agonista total, el agonistas parcial en realidad reducirá la intensidad de las diversas señales descendentes. Por esta razón, a veces, los agonistas parciales son denominados estabilizadores.

a la conformación que existe en ausencia del agonista (Figura 2-4).

Agonistas parciales

Es posible producir una transducción de señal que resulta algo más que un antagonista, aunque algo menos que un agonista total. Bajar el rendimiento de las acciones del agonista total, pero sin llegar a cero (Figura 2-7) es una cualidad del agonista parcial. Esta acción puede también entenderse como un ligero aumento del rendimiento de las acciones del antagonista silencioso pero sin llegar a ser un agonista total. La relativa cercanía de este agonista parcial con el agonista total o con un antagonista silencioso sobre el espectro agonista determinará el impacto del agonista parcial sobre la cascada de eventos en la transducción de señal.

La cantidad de "parcialidad" que se desea entre el agonista y el antagonista —es decir, el punto donde un agonista parcial debería situarse dentro del espectro agonista— es tanto una cuestión de debate como también de ensayo y error. El agente terapéutico ideal tendría una transducción de señal a través de los receptores acoplados a proteína G que no sea demasiado "caliente", ni demasiado "fría", sino "en su punto"; es lo que podría denominarse la solución de "Ricitos de Oro". Tal estado ideal puede variar de una situación clínica a otra, dependiendo del equilibrio entre el agonismo completo y el antagonismo silencioso que se desee.

En los casos donde hay una neurotransmisión inestable a través del cerebro, como cuando las neuronas piramidales de la corteza prefrontal están "desafinadas", puede ser conveniente encontrar un estado de transducción de señal que estabilice el rendimiento

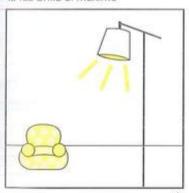
del receptor acoplado a proteína G en algún punto entre demasiada y poca acción sobre los eventos posteriores. Por esta razón, los agonistas parciales son también llamados "estabilizadores", dado que tienen la capacidad teórica de encontrar una solución estable entre los extremos de la acción excesiva del agonista total y la completa falta de acción del agonista (Figura 2-7).

Puesto que los agonistas parciales ejercen un efecto menor que el agonista total, a veces también son llamados "débiles", con la implicación de que el agonismo parcial significa una eficacia clínica parcial. Esto es desde luego posible en algunos casos, pero resulta más complejo entender las potenciales acciones estabilizadoras y de ajuste de estas clases de agentes terapéuticos, y no usar términos que impliquen acciones clínicas para la clase entera de fármacos que solo se aplicarían a algunos agentes. En la práctica clínica se utilizan unos cuantos agonistas parciales (Tabla 2-4) y muchos están en proceso de desarrollo clínico.

Luz y oscuridad como analogía para los agonistas parciales

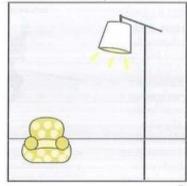
Originalmente se asumió que un neurotransmisor únicamente podía actuar en los receptores como un interruptor de la luz, y encendiéndolo cuando el neurotransmisor estaba presente y apagándolo cuando el neurotransmisor estaba ausente. Sabemos ahora que muchos receptores, incluyendo la familia de receptores acoplados a proteína G, pueden funcionar más bien como un reóstato. Es decir, un agonista total encenderá las luces al máximo (Figura 2-8A), pero un agonista parcial encenderá la luz solo parcialmente (Figura 2-8 B). Si ni el agonista total ni el parcial están presentes, la habitación estará a oscuras (Figura 2-8C).

AGONISTA TOTAL – la luz brilla al máximo



AGONISTA PARCIAL -

la luz está atenuada pero todavía brilla



SIN AGONISTA – la luz está apagada

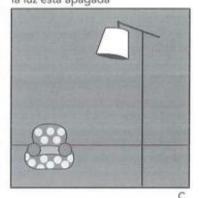


Figura 2-8 Espectro agonista: reóstato. Una analogía útil para el espectro de agonistas es la luz controlada por un reóstato. La luz será más brillante después de que un agonista total encienda completamente el interruptor de la luz (A). Un agonista parcial también actuará como agonista neto y encenderá la luz, pero solo parcialmente, según el nivel preestablecido por el reóstato del agonista parcial (B). Si la luz ya estaba encendida, el agonista parcial "atenuará" la luz, actuando así como un antagonista neto. Cuando el agonista total o parcial no está presente, la situación es análoga a una luz apagada (C).

Cada agonista parcial tiene sus propios ajustes en la molécula, de manera que no puede encender las luces de forma más brillante, incluso con una dosis más alta. Independientemente de cuánto más de un agonista parcial se aporte, únicamente se obtendrá un cierto grado de luminosidad. En una serie de agonistas parciales, diferirán los unos de los otros en el grado de parcialidad, así que, teóricamente, todos los grados de luminosidad pueden ser cubiertos entre un rango desde el "apagado" hasta el "encendido", pero cada agonista parcial tiene su grado de luminosidad exclusivo.

Lo que interesante sobre los agonistas parciales es que pueden aparecer como un agonista neto o como un antagonista neto, dependiendo de la cantidad de neurotransmisor agonista total natural presente. Así, cuando un neurotransmisor agonista total está ausente, un agonista parcial será un agonista neto. Es decir, desde un estado de inactividad, un agonista parcial inicia algún incremento en la cascada de transducción de señal desde el sistema del segundo mensajero acoplado a proteína G. Sin embargo, cuando un neurotransmisor agonista total está presente, el mismo agonista parcial se volverá un antagonista neto. Es decir, disminuirá el nivel del rendimiento de la señal completa hasta un nivel menor pero no a cero. Así, un agonista parcial puede simultáneamente potenciar la actividad deficiente del neurotransmisor y a la vez bloquear la actividad excesiva del neurotransmisor -otra razón por la que los agonistas parciales reciben el nombre de estabilizadores.

Volviendo a la analogía del encendido de la luz, una habitación estará a oscuras cuando el agonista esté ausente y cuando el interruptor de la luz esté apagado (Figura 2-8C). Una habitación estará muy iluminada cuando esté llena de agonista total y el interruptor de la luz esté encendido (Figura 2-8A). Al añadir un agonista parcial a la habitación oscura donde no hay un neurotransmisor agonista total natural, aumentará la luz pero solo en la medida en que el agonista parcial funcione en el reóstato (Figura 2-8B). En relación con la habitación oscura como un punto de partida, un agonista parcial actúa así como agonista neto. Por otro lado, al añadir un agonista parcial a la habitación totalmente iluminada se producirá el efecto de bajar las luces hasta el nivel intermedio de menor luminosidad en el reóstato (Figura 2-8B). Esto es un efecto antagonista neto relativo al de la habitación totalmente iluminada. Así, después de añadir un agonista parcial a la habitación oscura y a la muy luminosa, ambas habitaciones estarán igualmente iluminadas. El grado de luminosidad corresponde al de un encendido parcial, según las propiedades del agonista parcial. Sin embargo, en la habitación oscura, el agonista parcial ha actuado como agonista neto, mientras que en la habitación muy iluminada, el agonista parcial ha actuado como antagonista neto.

La inclusión de un agonista y un antagonista en la misma molécula es una dimensión bastante nueva en los tratamientos. Este concepto ha llevado a proponer que los agonistas parciales podrían tratar no solo estados que son teóricamente deficientes en agonistas totales, sino también aquellos que en teoria tienen un exceso de agonista total. Un agonista parcial puede incluso ser capaz de tratar a la vez estados que son combinaciones de exceso y deficiencia en la actividad del neurotransmisor.

Agonistas inversos

Los agonistas inversos son más que simples antagonistas y no son ni neutrales ni silenciosos. Estos agentes tienen una acción que se piensa que produce un cambio de configuración en el receptor acoplado a proteína G que lo estabiliza en una forma totalmente inactiva (Figura 2-9). Así, esta conformación produce una reducción funcional en la transducción de señal (Figura 2-9) que es incluso menos que aquella producida cuando no está presente el agonista (Figura 2-4) o el antagonista silencioso (Figura 2-6). El resultado de un agonista inverso es cerrar incluso la actividad constitutiva del sistema de receptores acoplados a proteína G. Por supuesto, si un sistema receptor dado no tiene actividad constitutiva, quizá en casos cuando los receptores están presentes en baja densidad, allí no habrá reducción en la actividad y el agonista inverso se parecerá a un antagonista.

Por tanto, en muchos sentidos, los agonistas inversos hacen lo opuesto a los agonistas. Si un agonista aumenta la transducción de señal desde el estado basal, un agonista inverso la disminuye, incluso por debajo de los niveles basales. Por tanto y en contraste con los agonistas y antagonistas, un agonista inverso ni incrementa la transducción de señal como un agonista (Figura 2-5) ni simplemente bloquea el agonista contra el aumento de la transducción de señal como un antagonista (Figura 2-6); más bien, un agonista inverso se une al receptor de una manera que provoca una acción opuesta a la del agonista, o sea, haciendo que el receptor reduzca su nivel de transducción de señal basal (Figura 2-9). No está claro,

Agonista inverso: más allá del antagonismo; incluso la actividad constitutiva está bloqueada



Figura 2-9 Agonista inverso. Los agonistas inversos producen un cambio en la conformación de los receptores acoplados a proteína G, que los vuelve inactivos. Esto lleva a una transducción de señal reducida comparada no solo con la asociada a los agonistas sino también a los antagonistas o a la ausencia de un agonista. El impacto de un agonista inverso es dependiente de la densidad del receptor en la zona del cerebro: si la densidad del receptor es tan baja que la actividad constitutiva no lleva a una transducción de señal detectable, la reducción de esa actividad no tendría ningún efecto apreciable.

desde un punto de vista clínico, cuáles son las diferencias relevantes entre un agonista inverso y un antagonista silencioso. De hecho, algunos fármacos que han sido considerados mucho tiempo como antagonistas silenciosos pueden volverse en algunas áreas del cerebro como agonistas inversos. De este modo, aún está por demostrar dese un punto de vista clínico cuáles son las diferencias relevantes entre un agonista inverso y un antagonista silencioso. De hecho, algunos fármacos que durante mucho tiempo se han considerado antagonistas silenciosos, como los antagonistas de la serotonina 2A y los antagonistas/ antihistamínicos de la histamina 1, pueden resultar en realidad agonistas inversos en algunas zonas del cerebro. Así pues, el concepto de agonista inverso que se puede distinguir clínicamente de un antagonista silencioso sigue evolucionando y la diferenciación clínica entre antagonista v agonista inverso aún está por aclarar.

Resumiendo, los receptores acoplados a proteína G actúan a lo largo de un espectro agonista y los fármacos que han sido descritos pueden producir cambios de configuración en estos receptores para crear cualquier estado desde un agonista total, hasta un agonista parcial, un antagonista silencioso o un agonista inverso (Figura 2-10). Cuando se considera la transducción de señal dentro de este espectro (Figura 2-10), es fácil entender por qué dificren tanto los agentes en cada punto a lo largo del espectro agonista, y por qué sus acciones clínicas son tan diferentes.

LAS ENZIMAS COMO SITIO DE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

Las enzimas participan en múltiples aspectos de la neurotransmisión química, tal como quedó expuesto en el Capítulo 1 sobre la transducción de señal. Cada enzima es el objetivo teórico de un fármaco que actúa como inhibidor de la enzima. Sin embargo, en realidad, solo una pequeña parte de los fármacos conocidos en la actualidad y utilizados en la práctica clínica de la psicofarmacología son inhibidores enzimáticos.

La actividad enzimática es la conversión de una molécula en otra, o más concretamente, de un sustrato en un producto (Figura 2-11). Los sustratos para cada enzima son únicos y selectivos, como son los productos. Un sustrato (Figura 2-11A) llega a la enzima para unirse en el sitio activo de esta (Figura 2-11B), y se marcha como una entidad molecular modificada que denominamos producto (Figura 2-11C). Los inhibidores de una enzima son también

Espectro agonista

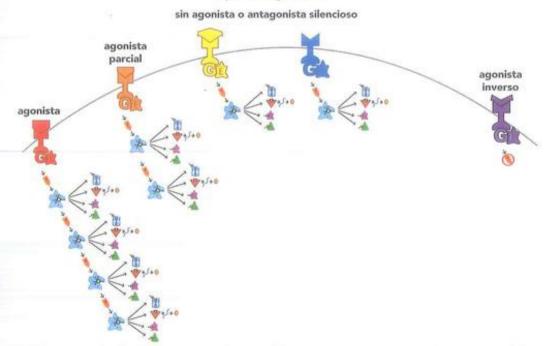


Figura 2-10 Espectro agonista. Esta figura resume las implicaciones del espectro agonista. Los agonistas totales causan una transducción de señal máxima, mientras que los agonistas parciales incrementan la transducción de señal en comparación con los no agonistas, pero la disminuyen si se compara con los agonistas totales. Los antagonistas permiten la actividad constitutiva y así, en ausencia de un agonista, no tienen efecto por sí mismos; en presencia de un agonista, llevan a una transducción de señal reducida. Los agonistas inversos son los opuestos funcionales de los agonistas, y de hecho reducen la transducción de señal más allá de la producida en ausencia de un agonista.

únicos y selectivos para una enzima respecto a otra. En presencia de un inhibidor de la enzima, esta no puede unirse a sus sustratos. La unión de los inhibidores puede ser irreversible (Figura 2-12) o reversible (Figura 2-13).

Cuando un inhibidor irreversible se une a la enzima, no puede ser desplazada por el sustrato; así el inhibidor se une irreversiblemente (Figura 2-12). Esto se representa como una unión con cadenas (Figura 2-12A) que no pueden ser cortadas con las tijeras del sustrato (Figura 2-12B). El tipo irreversible de inhibidor enzimático a veces recibe el nombre de "inhibidor suicida" porque se une covalente e irreversiblemente a la proteína de la enzima, inhibiéndola permanentemente y por tanto, prácticamente, "matándola" al hacer que la enzima no funcione nunca más (Figura 2-12). La actividad enzimática en este caso se restaura únicamente cuando se sintetizan nuevas moléculas enzimáticas.

Después de que un sustrato se une a una enzima, se transforma en un producto, el cual será a su vez liberado desde la enzima

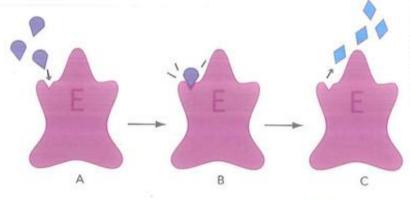
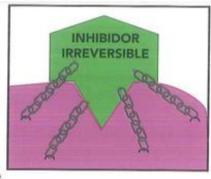


Figura 2-11 Actividad enzimática. La actividad de una enzima es la conversión de una molécula en otra. Así, se dice que un sustrato se transforma en un producto por la modificación enzimática de la molécula del sustrato. La enzima tiene un sitio activo en el cual el sustrato puede unirse especificamente (A). El sustrato encuentra el sitio activo de la enzima y se une a él (B), de modo que puede darse una transformación molecular, convirtiendo el sustrato en el producto (C).





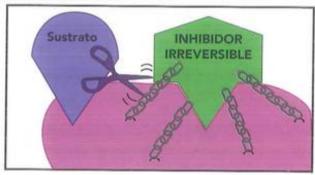


Figura 2-12 Inhibidores enzimáticos irreversibles. Algunos fármacos son inhibidores de enzimas. Aquí se muestra un inhibidor irreversible de una enzima, representado como la unión a la enzima con cadenas (A). Un sustrato competidor no puede eliminar un inhibidor irreversible desde la enzima, representado como tijeras intentando cortar las cadenas del inhibidor (B) sin éxito. La unión está bloqueada tan permanentemente que tal inhibición enzimática irreversible se llama a veces la obra de un "inhibidor suicida", ya que la enzima en esencia se suicida al unirse al inhibidor irreversible. La actividad enzimática no puede ser restaurada a menos que otra molécula de la enzima sea sintetizada por el ADN de la célula.

Sin embargo, en el caso de los inhibidores enzimáticos reversibles, un sustrato enzimático es capaz de competir con ese inhibidor reversible para unirse a la enzima y puede empujarlo fuera de la enzima (Figura 2-13). Que

el sustrato o el inhibidor "gane" o predomine depende de cuál de ellos tenga mayor afinidad por la enzima y/o esté presente en mayor concentración. Tal unión se denomina "reversible". La inhibición enzimática reversible está

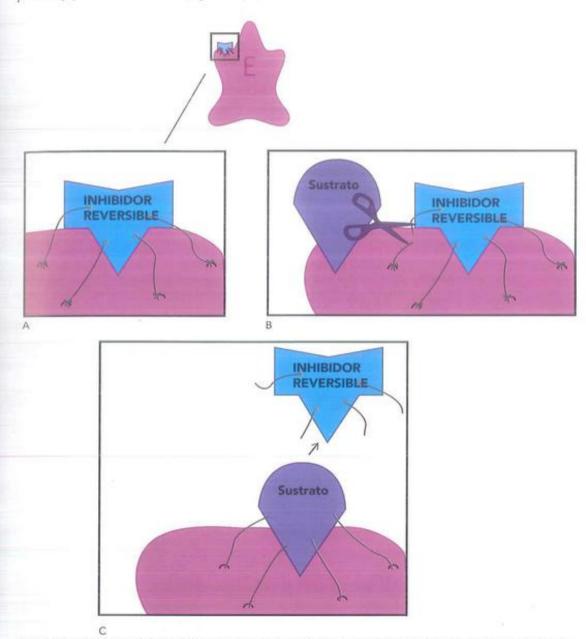


Figura 2-13 Inhibidores enzimáticos reversibles. Otros fármacos son inhibidores enzimáticos reversibles, representados como uniones a la enzima con una cuerda (A). Un inhibidor reversible puede ser desafiado por un sustrato que compita por la misma enzima. En el caso de un inhibidor reversible, las propiedades moleculares del sustrato son tales que pueden librarse del inhibidor reversible, dibujado como unas tijeras que cortan la cuerda que une el inhibidor reversible a la enzima (B). La consecuencia de un sustrato que compite con éxito por revertir la inhibición de la enzima es que el sustrato desplaza al inhibidor y lo empuja fuera (C). Dado que el sustrato tiene esta capacidad, se dice que la inhibición es reversible.

representada como uniones con cuerdas (Figura 2-13A), de tal manera que el sustrato puede cortarlas con las tijeras (Figura 2-13B), desplazar al inhibidor de la enzima y unirse a la enzima con sus propias cuerdas (Figura 2-13C).

Potencialmente, estos conceptos pueden ser aplicados a cualquier sistema enzimático. Hay varias enzimas implicadas en la neurotransmisión, incluyendo su participación en la síntesis y destrucción de neurotransmisores, así como en la transducción de señal. Solo se sabe de unas pocas que sean objetivos de los fármacos psicotrópicos actualmente empleados en la práctica clínica: la monoamino oxidasa (MAO), la acetilcolinesterasa y la glucógeno sintasa quinasa (GSK). Los inhibidores de la MAO son tratados con más detalle en el Capítulo 7 en los tratamientos para trastornos del humor y los inhibidores de acetilcolinesterasa se tratarán con más detalle en el Capítulo 12 en la demencia. Brevemente, respecto a la

GSK, el agente antimaníaco litio puede actuar sobre esta importante enzima en la vía de transducción de señal de factores neurotróficos (Figura 2-14). Es decir, algunas neurotrofinas, factores del crecimiento, y otras vías de señales actúan a través de una fosfoproteina posterior específica, una enzima llamada GSK-3, para fomentar la muerte celular (acciones proapoptóticas). El litio tiene la capacidad de inhibir esta enzima (Figura 2-14B). Es posible que la inhibición de GSK-3 sea fisiológicamente relevante, dado que esta acción podría dar lugar a acciones neuroprotectoras y plasticidad a largo plazo, y podría contribuir a las acciones antimanía y de estabilización del humor que se saben asociadas al litio. También es posible que el agente antimaníaco valproato y el tratamiento neuroestimulante para la depresión de TEC (terapia electroconvulsiva) puedan tener también acciones sobre GSK-3 (Figura 2-14B). El desarrollo de nuevos inhibidores GSK-3 está en progreso actualmente.

GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa): posible objetivo del litio y otros estabilizadores del humor

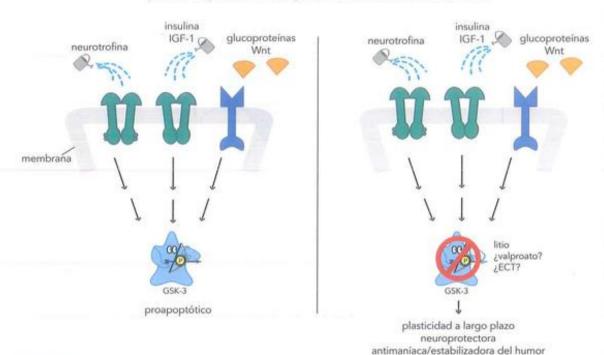


Figura 2-14 Receptor tirosina quinasa. El receptor tirosina quinasa es el objetivo potencial para nuevos fármacos psicotrópicos. Izquierda: algunas neurotrofinas, factores de crecimiento y otras vias de señalización actúan a través de fosfoproteínas posteriores, una enzima llamada GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa) para fomentar la muerte celular (acciones proapoptóticas). Derecha: el litio, y posiblemente algún otro estabilizador del humor, puede inhibir esta enzima, lo cual podría llevar a acciones neuroprotectoras y de plasticidad a largo plazo, así como contribuir, probablemente, a las acciones estabilizadoras del humor.

ENZIMAS CITOCROMO P450 FÁRMACO-METABOLIZADORAS COMO OBJETIVO DE FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS

Las acciones farmacocinéticas tienen lugar mediante el sistema hepático e intestinal de metabolización de fármacos conocido como sistema enzimático citocromo P450 (CYP450). La farmacocinética es el estudio de la reacción del organismo a partir de fármacos, especialmente para absorber, distribuir, metabolizar y excretarlos. Las enzimas del CYP450450 y las acciones farmacocinéticas que representan deben ser contrastadas con las acciones farmacodinámicas de los fármacos, siendo estas últimas sobre las que más se insiste en este libro. Las acciones farmacodinámicas en los objetivos farmacológicos específicos contribuyen a los efectos terapéuticos y a los efectos secundarios de los fármacos tal como se explica en este capítulo y en el Capítulo 3. Sin embargo, la mayoría de fármacos psicotrópicos también centra su actuación sobre las enzimas del CYP450 fármacometabolizadoras como sustrato, inhibidor y/o inductor, y se impone un breve repaso de estas enzimas y sus interacciones con los fármacos psicotrópicos.

Las enzimas del CYP450 siguen los mismos principios de las enzimas transformando sustratos en productos como se ilustra en las Figuras 2-11 a 2-13. La Figura 2-15 representa el concepto de un fármaco psicotrópico siendo absorbido a través de la pared intestinal a la izquierda y después enviado a la gran enzima azul del hígado para ser biotransformado de modo que el fármaco puede ser devuelto al torrente sanguíneo para ser excretado del organismo a través del riñón. Específicamente, las enzimas del CYP450 de la pared intestinal o del hígado convierten el sustrato del fármaco en un producto biotransformado en el torrente sanguíneo. Tras traspasar la pared intestinal y el hígado, el fármaco seguirá estando presente en parte tal cual, sin modificar, y en parte como producto biotransformado en el torrente sanguíneo (Figura 2-15).

Existen varios sistemas CYP450 conocidos. Cinco de las enzimas más importantes para el metabolismo de los fármacos antidepresivos se muestran en la Figura 2-16. Hay más de 30 enzimas del CYP450 conocidas, y

probablemente muchas más esperando su descubrimiento y clasificación. No todos los individuos tienen la misma forma genética de las enzimas del CYP450 y ahora es posible determinar los tipos de enzima de un individuo mediante pruebas farmacogenéticas. Estas enzimas son responsables colectivamente de la degradación de un gran número de fármacos psicotrópicos, y las variaciones en los genes que codifican para las diferentes enzimas CYP450 pueden alterar la actividad de estas enzimas, dando lugar a alteraciones de los niveles farmacológicos a dosis estándar. La mayoría de las personas tiene tasas "normales" de metabolismo farmacológico de las principales enzimas del CYP450 y se dice que son "metabolizadores extensivos"; la mayoría de las dosis de fármacos se establecen para estas personas. Sin embargo, algunos individuos tienen variantes genéticas de estas enzimas y pueden ser metabolizadores intermedios o malos, con una actividad enzimática reducida que puede dar lugar a un mayor riesgo de niveles elevados de fármacos, interacciones farmacológicas y cantidades reducidas de metabolitos activos. Dichos pacientes pueden requerir dosis inferiores

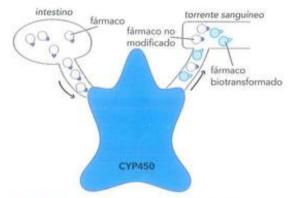


Figura 2-15 CYP450. El sistema enzimático del citocromo P450 (CYP450) interviene en la forma en que el organismo metaboliza muchos fármacos, incluidos los antipsicóticos. La enzima CYP450 de la pared intestinal o del hígado convierte el fármaco en un producto biotransformado en el torrente sanguineo. Tras traspasar la pared intestinal y el hígado (izquierda), el fármaco seguirá estando presente en parte tal cual, sin modificar, y en parte como fármaco biotransformado (derecha).



Figura 2-16 Seis enzimas del CYP450. Hay muchos sistemas del citocromo P450 (CYP450); estos se clasifican según la familia, el subtipo y el producto genético. Aquí se muestran los seis más importantes: CYP450 1A2, 2B6, 2D6, 2C9, 2C19 y 3A4.

- 1 = familia
- A = subtipo
- 1 = producto genético

a las habituales de los fármacos metabolizados por sus enzimas CYP450 atípicas. Por otro lado, algunos pacientes también pueden ser metabolizadores ultrarrápidos, con una actividad enzimática elevada, niveles de fármacos subterapéuticos y escasa respuesta con las dosis estándar. Cuando se desconocen las variaciones genéticas, pueden producirse alteraciones en la eficacia y efectos secundarios de los fármacos psicotrópicos. Dado que los genes de estas enzimas del CYP450 pueden ahora medirse fácilmente y utilizarse para predecir qué pacientes podrían necesitar ajustes de la dosis de ciertos fármacos, la práctica de la psicofarmacología se está desplazando cada vez más hacia la medición de los genes del metabolismo de los fármacos, especialmente en los pacientes que no responden o no toleran las dosis estándar de los fármacos psicotrópicos. Esto se denomina genotipado del paciente para uso farmacogenómico. A veces es útil acoplar el genotipado con la monitorización terapéutica de fármacos que puede detectar los niveles reales de fármacos en la sangre y así confirmar las predicciones de las pruebas genéticas sobre qué tipo de enzima del CYP450 se ha demostrado que está presente. El uso de las pruebas farmacogenómicas en combinación con la monitorización terapéutica de medicamentos (a veces también llamada fenotipado) puede ayudar especialmente en el tratamiento de los pacientes resistentes al tratamiento.

Constantemente se descubren interacciones farmacológicas mediadas por las enzimas del CYP450 y sus variantes genéticas, y el clínico activo que combina fármacos debe estar atento a ellas y, por tanto, estar continuamente actualizado sobre qué interacciones farmacológicas son importantes. Aquí presentamos sólo los conceptos generales de las interacciones farmacológicas en los sistemas enzimáticos del CYP450, pero los detalles específicos deben encontrarse antes de prescribir en una fuente de referencia completa y actualizada (como Psicofarmacología esencial de Stahl: guía del prescriptor, que complementa este libro de texto).

RESUMEN

Alrededor de un tercio de los fármacos psicotrópicos en la práctica clínica se unen a un transportador de neurotransmisor y otro tercio se unen a los receptores acoplados a proteína G. Estos dos sitios moleculares de acción, su impacto sobre la neurotransmisión, y algunos fármacos específicos que actúan en estos sitios han sido revisados en este capítulo.

Específicamente, hay dos subclases de transportadores de membrana plasmática para neurotransmisores y tres subclases de transportadores de vesícula sináptica intracelular para neurotransmisores. Los transportadores monoaminérgicos (para la serotonina, TSER, para la noradrenalina, TNE y para la dopamina, TAD), son objetivos claves para la mayoría de los fármacos conocidos para la depresión unipolar, TDAH y otros muchos trastornos que van desde la ansiedad hasta el dolor. Además, los estimulantes tienen como objetivo el TAD. El transportador vesicular para estas tres monoaminas es conocido como TVMA2 (transportador vesicular monoaminérgico 2) que no sólo almacena las monoaminas y la histamina en las vesículas sinápticas, sino que también es inhibido por fármacos recientemente introducidos para tratar los trastornos del movimiento, como la discinesia tardía.

Los receptores de la proteína G son los objetivos más frecuentes de los fármacos psicotrópicos y sus acciones pueden producir tanto efectos terapéuticos como secundarios.

Las acciones de los fármacos en estos receptores ocurren en un espectro que abarca desde las acciones de agonista total, a las acciones de agonista parcial, pasando por las de antagonista e incluso por las de agonista inverso. Los neurotransmisores naturales son agonistas totales, así como lo son algunos fármacos usados en la práctica clínica. Sin embargo, la mayoría de los fármacos que actúan directamente sobre los receptores acoplados a proteína G funcionan como antagonistas. Unos pocos actúan como agonistas parciales y algunos como agonistas inversos. Cada fármaco que interactúa con el receptor acoplado a proteína G causa un cambio de conformación en ese receptor que define en qué punto del espectro agonista actuará. Así, un agonista total produce un cambio de conformación que activa la transducción de señal y la formación del segundo mensajero al máximo. Un nuevo concepto es el del agonista parcial, el cual actúa en cierto modo como un agonista pero en menor grado. Un antagonista causa un cambio de conformación que estabiliza el receptor en su estado basal y por lo tanto resulta "silencioso". En presencia de agonistas o agonistas parciales, un antagonista hace que el receptor vuelva a su estado basal, revirtiendo así sus acciones. Una novedosa acción de receptor es la correspondiente a un agonista inverso, que lleva a una conformación del receptor que detiene toda la actividad, incluso las acciones sobre los estados basales. La comprensión del espectro agonista puede llevar a la predicción de consecuencias posteriores en la transducción de señal y así ayudar a la correcta definición de acciones clínicas.

Por último, una minoría de fármacos psicotrópicos tienen como objetivo las enzimas para sus efectos terapéuticos. Varias enzimas participan en la neurotransmisión, incluyendo la síntesis y destrucción de neurotransmisores, así como en la transducción de señal, pero en la práctica sólo se conocen tres sobre las que actúan los psicofármacos. Una gran parte de los psicofármacos se dirigen a las enzimas metabolizadoras del citocromo P450 lo que es relevante para sus perfiles farmacocinéticos pero no para sus perfiles farmacodinámicos.

Canales iónicos como objetivo de la acción de los psicofármacos

Canales iónicos regulados por ligandos como objetivo de la acción de los psicofármacos 51 Canales iónicos regulados por ligandos, receptores ionotrópicos y receptores acoplados a canales iónicos 51

Canales iónicos regulados por ligandos: estructura y función 53

Subtipos pentaméricos 53 Subtipos tetraméricos 54

El espectro agonista 56

Diferentes estados de canales iónicos regulados por ligandos 63

Modulación alostérica: MAPs y MANs 64

Canales iónicos sensibles a voltaje como objetivo de la acción de los psicofármacos 66

Estructura y función 66

VSSCs (canales de sodio sensibles a voltaje) 67

CCDV (canales de calcio sensibles a voltaje) 70

Canales iónicos y neurotransmisión 73

Resumen 76

Muchos psicofármacos importantes tienen como objetivo los canales iónicos. El papel de los canales iónicos como reguladores de relevancia para la neurotransmisión sináptica ha sido expuesto en el Capítulo 1. Ahora, trataremos cómo la fijación como objetivo de estos sitios moleculares causa alteraciones en la neurotransmisión sináptica que a su vez están vinculadas con las acciones terapéuticas de diversos fármacos psicotrópicos. Específicamente, trataremos los canales iónicos regulados por ligandos y los canales iónicos sensibles a voltaje como objetivo de las acciones de los psicofármacos.

POR LIGANDOS COMO OBJETIVO DE LA ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Canales ionicos regulados por ligandos, receptores ionotropicos y receptores acoplados a canales ionicos. En realidad se trata de diferentes términos para el mismo complejo receptor/canal iónico. Los iones normalmente no pueden penetrar en las membranas debido a su carga. Para controlar selectivamente el acceso de los iones hacia adentro y hacia afuera de las neuronas, sus membranas están recubiertas con todo tipo de canales iónicos. Los canales iónicos más importantes en psicofarmacología regulan el calcio, sodio, cloruro y potasio. Muchos pueden ser modificados por diversos fármacos y esto se tratará a lo largo del presente capítulo.

Hay dos clases importantes de canales iónicos y cada clase tiene varios nombres. Una clase de canales iónicos es abierta por neurotransmisores y recibe nombres como canales iónicos regulados por ligandos, receptores ionotrópicos y receptores acoplados a canales iónicos. Estos canales y sus receptores asociados serán analizados a continuación. La otra clase importante de canal iónico es abierta por la carga o voltaje a lo largo de la membrana y se llama canal iónico regulado por voltaje o sensible a voltaje; estos se explicarán más tarde en este capítulo.

Los canales iónicos que se abren o cierran debido a las acciones de los ligandos neurotransmisores en los receptores actuando como porteros se muestran conceptualmente en la Figura 3-1. Cuando un neurotransmisor se une a un receptor portero en un canal iónico, ese neurotransmisor causa un cambio de conformación en el receptor que abre el canal iónico (Figura 3-1A). El neurotransmisor, fármaco u hormona que se une a un receptor suele denominarse ligando (literalmente, que liga o une). Así, los canales iónicos unidos a receptores que regulan su apertura y cierre suelen denominarse canales iónicos regulados por ligando. Dado que estos canales iónicos también son receptores, a veces se los denomina receptores ionotrópicos o receptores acoplados a canales iónicos. Estos términos se usarán indistintamente aquí con el de canales iónicos regulados por ligandos.

Numerosos fármacos actúan en muchos sitios alrededor de tales complejos de receptores/canales iónicos, llevando a una amplia variedad de modificaciones de las acciones del receptor/canal iónico. Estas modificaciones no solo alteran inmediatamente el flujo de los iones a través de los canales, sino que, con un desfase, pueden también cambiar los eventos posteriores que resultan de la transducción de la señal que empieza en estos receptores. Las acciones posteriores han sido extensamente tratadas en el Capítulo 1 e incluyen tanto la activación como la inactivación de fosfoproteínas, el cambio de la actividad de las enzimas,

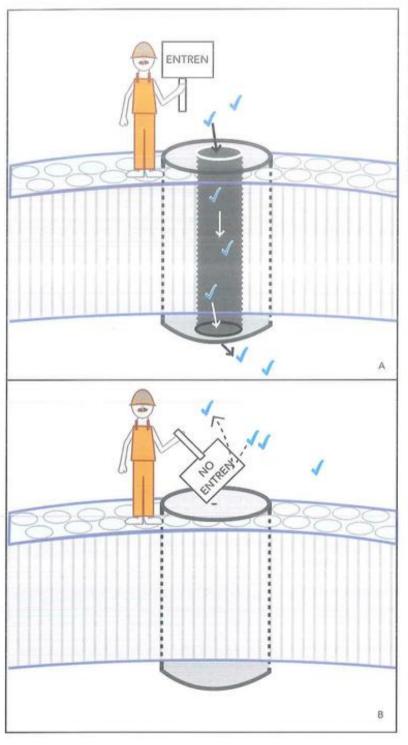


Figura 3-1 Portero del canal iónico regulado por ligando. Este esquema muestra un canal iónico regulado por ligando. En el panel A, un receptor sirve como portero molecular que actúa conforme la instrucción de la neurotransmisión para abrir el canal y permitir a los iones viajar hacia dentro de la célula. En el panel B, el portero mantiene el canal cerrado de manera que los iones no pueden entrar en la célula. Los canales iónicos regulados por ligando son un tipo de receptor que forma un canal iónico y por eso también se los llarna receptores acoplados a canales iónicos o receptores ionotrópicos.

la sensibilidad de los receptores y la conductividad de los canales iónicos. Otras acciones que se desencadenan posteriormente incluyen los cambios en la expresión de genes y así cambios a la hora de determinar qué proteínas son sintetizadas y qué funciones son amplificadas. Tales funciones pueden extenderse desde la sinaptogénesis, hasta la sintesis de receptores y enzimas, la comunicación con neuronas inervadas por la neurona con el receptor ionotrófico y muchas más. El lector debería tener un buen dominio de la función de las vías de transducción de señal descritas en el Capítulo 1 para entender cómo los fármacos que actúan en los canales iónicos regulados por ligandos modifican la transducción de señal que surge de estos receptores.

Las modificaciones inducidas por fármacos en la transducción de señal desde los receptores ionotrópicos (también denominados ionotróficos) pueden tener profundos efectos sobre los síntomas psiquiátricos. Sabemos que alrededor de uno de cada cinco fármacos psicotrópicos utilizados actualmente en la práctica clínica, incluyendo muchos fármacos para el tratamiento de la ansiedad e insomnio, tales como las benzodiacepinas, actúan en estos receptores. Debido a que los receptores ionotrópicos cambian inmediatamente el flujo de iones, los fármacos que actúan sobre estos receptores pueden tener un efecto casi inmediato, lo cual se debe a que muchos ansiolíticos e hipnóticos que actúan sobre estos receptores pueden tener un inicio de acción clínica inmediato. Esto contrasta con las acciones de muchos fármacos en los receptores acoplados a proteína G descritos en el Capítulo 2, algunos de los cuales tienen efectos clínicos, tales como las acciones de los antidepresivos, que pueden ocurrir con un desfase necesario esperando el inicio de los cambios en las funciones celulares activadas a través de la cascada de la transducción de señal. Aquí describiremos cómo diversos fármacos estimulan o bloquean distintos sitios moleculares alrededor del complejo receptor/canal iónico. A lo largo de este libro de texto mostraremos cómo ciertos fármacos que actúan sobre receptores ionotrópicos específicos tienen acciones concretas sobre los trastornos psiquiátricos.

Canales iónicos regulados por ligandos: estructura y función

Los canales iónicos regulados por ligandos, ¿son receptores o canales iónicos? La respuesta es "sí" —los canales iónicos regulados por ligandos son un tipo de receptor, y además forman un canal iónico. Esta es la razón por la que son llamados no canal (canal iónico regulado por ligandos) sino también receptor (receptor ionotrópico o receptor asociado a canal iónico). Estos términos intentan capturar la función dual de estos canales iónicos/receptores y pueden explicar la existencia de más de un término para este complejo de canal iónico/receptor.

Los canales iónicos regulados por ligando comprenden una larga serie de aminoácidos ensamblados como subunidades alrededor de un canal iónico. Recubriendo estas subunidades, existen también múltiples sitios de unión para todo, desde neurotransmisores a iones y fármacos. En otras palabras, estas proteínas complejas tienen muchos sitios donde algunos iones viajan a lo largo de un canal y otros también se unen al canal; donde un neurotransmisor o incluso dos cotransmisores actúan en sitios de unión separados y diferenciados; y donde numerosos moduladores alostéricos —es decir, sustancias naturales o fármacos que se unen a un sitio diferente de donde el neurotransmisor se une—incrementan o disminuyen la sensibilidad de la apertura del canal.

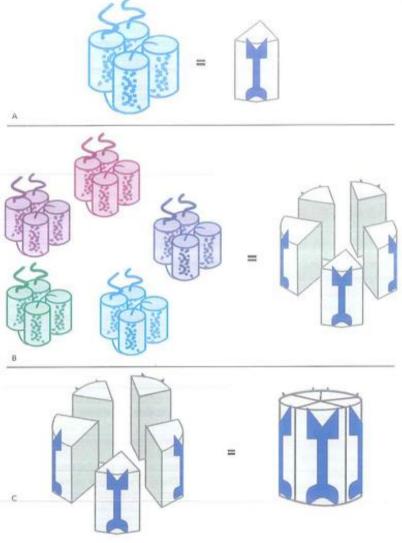
Subtipos pentaméricos

Muchos canales iónicos regulados por ligandos son ensamblados a partir de cinco subunidades de proteína; por eso se los llama pentaméricos. Las subunidades para estos subtipos pentaméricos de canales iónicos regulados por ligando tienen cada una cuatro regiones transmembrana (Figura 3-2A). Estas proteínas de membrana entran y salen de la membrana cuatro veces (Figura 32A). Cuando cinco copias de estas subunidades son seleccionadas (Figura 3-2 B) se acercan espacialmente para formar un receptor pentamérico totalmente funcional con el canal iónico en el medio (Figura 3-2C). Los sitios o zonas del receptor están en diversas localizaciones de cada una de las subunidades; algunos sitos de unión están en el canal, pero muchos otros están presentes en otros sitios fuera del canal. Esta estructura pentamérica es típica de los receptores GABA-A, receptores colinérgicos nicotínicos, receptores 5HT, de serotonina y receptores de glicina (Tabla 3-1). Los fármacos que actúan directamente sobre los canales iónicos regulados por ligando pentaméricos son enumerados en la Tabla 3-2.

Por si esta estructura no fuese suficientemente complicada, los receptores ionotrópicos pentaméricos tienen además distintos subtipos. Los subtipos de receptores ionotrópicos pentaméricos se definen en base a las formas de cada una de las cinco subunidades

Tabla 3-1 Canales iónicos regulados por ligando pentaméricos

labla 3-1 Canales iónicos regulados por ligando pentamérico 4 regiones transmembrana 5 subunidades		
Neurotransmisor	Subtipo de receptor	
Acetilcolina	Receptores nicotínicos (por ejemplo, receptores α_1 nicotínicos, receptores α_4 β_2 nicotínicos	
GABA	Receptores GABA-A (por ejemplo, subunidaes α_i , γ , δ)	
Glicina	Receptores de glicina sensibles a estricnina	
Serotonina	Receptores 5HT ₃	



que son elegidas para el ensamblaje como receptor totalmente conformado. Es decir, hay varios subtipos para cada una de las subunidades transmembrana, haciendo posible la unión de diferentes constelaciones de receptores totalmente conformados. A pesar de que el neurotransmisor natural se une a cada subtipo de receptor ionotrófico, algunos fármacos usados en la práctica clínica, y muchos más en ensayos clínicos, son capaces de unirse selectivamente a uno o más de estos subtipos, pero no a otros. Esto puede tener consecuencias funcionales y clínicas. Los subtipos de receptores específicos y los fármacos específicos que se unen a ellos selectivamente se tratarán en los capítulos que cubren su uso clínico concreto.

Subtipos tetraméricos

Los receptores de glutamato ionotrópicos tienen una estructura distinta de la de los receptores ionotrópicos pentaméricos recién explicados. Los canales iónicos regulados por ligandos para glutamato comprenden subunidades que tienen tres regiones completas transmembrana y un cuarto circuito entrante (Figura 3-3A), en lugar de cuatro regiones completas transmembrana como se muestra en la Figura 3-2A. Cuando se seleccionan cuatro copias de estas subunidades (Figura 3-3B), estas se agrupan espacialmente para formar un canal iónico totalmente funcional en el medio con los cuatro circuitos reentrantes recubriendo el canal iónico (Figura 3-3C). Así, los subtipos tetraméricos de los

Figura 3-2 Estructura del canal iónico regulado por ligandos. Las cuatro regiones transmembrana de una subunidad sencilla de un canal iónico regulado por ligandos pentaméricos forma un grupo, como se muestra en el panel A. Las cinco copias de las subunidades se juntan (panel B) para formar un canal iónico funcional en el medio (panel C). Los canales iónicos regulados por ligandos pentaméricos tienen sitios de unión del receptor localizados en las cinco subunidades, tanto dentro como fuera del canal.

Tabla 3-2 Principales canales iónicos regulados por ligandos objetivo de los fármacos psicotrópicos

Neurotransmisor	Subtipo de receptor del canal iónico regulado por ligandos como objetivo directo	Acción farmacológica	Clase de fármaco	Acción terapéutica
Acetilcolina	$\alpha_4 \beta_2$ nicotínico	Agonista parcial	Agonista parcial del receptor nicotínico (NRPA) (vareniclina)	Abandono del tabaco
GABA	Receptores benzodiacepínicos GABA-A	Agonista total, inhibición fásica	Benzodiacepīnas	Ansiolítico
	Sitios PAM no benzodiacepínicos	Agonista total inhibición fásica	"Fármacos Z"/hipnóticos (zolpidem, zaleplon, zopiclona, eszopliclona)	Mejoría del insomnio
	GABA-A Sitios neurosteroideos GABAA (insensibles a benzodiacepina)	Agonista total inhibición tónica	Esteroides neuroactivos (alopregnanolona)	Depresión posparto Antidepresivo de acción rápida Anestésico
Glutamato	NMDA sitios del canal MAN/sitios Mg**	Antagonista	Antagonista glutamato NMDA (memantina)	Procognitivo en la enfermedad de Alzheimer
	Sitios de canal abierto de NMDA	Antagonista	FCP/fenciclidina Ketamina Dextrometorfano Dextrometadona	Alucinógeno disociativo Anestésico Afecto pseudobulbar Agitación en Alzheimer Antidepresivo de acción rápida Depresión
				resistente al tratamiento
Serotonina	5HT ₃	Antagonista	Mirtazapina Vortioxetina	Procognitivo Antidepresivo
	5HT ₃		Antiemético	Reduce la emesis inducida por quimioterapia

PAM: modulador alostérico positivo; MAN: modulador alostérico negativo; NMDA: N-metil-D-aspartato; Mg: magnesio.

canales iónicos (Figura 3-3) son análogos a los subtipos pentaméricos de los canales iónicos (Figura 3-2) pero tienen solo cuatro subunidades en vez de cinco. Los sítios de los receptores se ubican en diversas localizaciones de cada una de las subunidades; algunos sitios de unión están en el canal, pero muchos otros están en distintas localizaciones fuera de este.

Esta estructura tetramérica es típica de los receptores de glutamato ionotrópicos conocidos como subtipos AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), kainato y NMDA (N-metil-D-aspartato) (Tabla 3-3). Los fármacos que actúan directamente sobre los receptores de glutamato ionotrópicos tetraméricos se recogen en la Tabla 3-2. Los subtipos de receptores para glutamato según el agonista selectivo que actúa tanto sobre ese receptor como sobre las subunidades moleculares específicas que componen ese subtipo se enumeran en la Tabla 3-3. Los fármacos selectivos por subtipo para los receptores de glutamato ionotrópicos aún están en investigación y actualmente no son empleados en la práctica clínica.

Tabla 3-3 Canales iónicos regulados por ligandos tetraméricos

8	regiones	transmembrana	y un circuito reentrante	
E	subunida	des		

Neurotransmisor	Subtipo de receptor
Glutamato	AMPA (por ej., subunidades GluR1-4)
	KAINATO (por ej., subunidades GluR5-7, KA1-2)
	NMDA (por ej., subunidades NMDAR1, NMDAR2A-D, NMDAR3A)

AMPA: ácido et amino-3-hidroxi 5 metil 4 isoxazol propiénico; NMDA: N-metil D-aspartato.

El espectro agonista

El concepto de espectro agonista para los receptores acoplados a proteina G, tratado extensamente en el Capítulo 2, también puede aplicarse a los canales iónicos regulados por ligandos (Figuras 3-4). Así, los agonistas totales cambian la conformación del receptor para abrir el canal iónico en las cantidades y frecuencias máximas permitidas por ese sitio de unión (Figura 3-5). Esto da lugar a la cantidad máxima de transducción de señal posterior que puede ser mediada por este sitio de unión. El canal iónico puede abrirse más (es decir, más frecuentemente) que con un agonista total solo, pero esto requiere la ayuda de un segundo sitio de receptor, el del modulador alostérico positivo (PAM), tal como veremos más adelante.

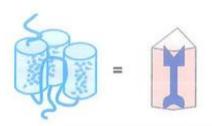
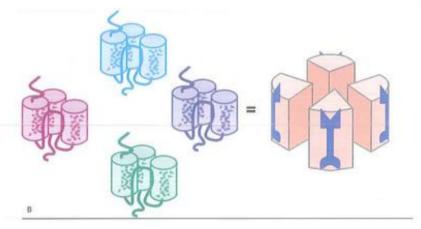
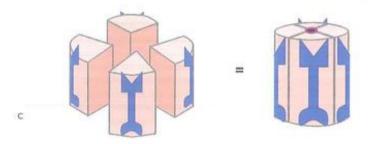


Figura 3-3 Estructura del canal iónico regulado por ligandos tetraméricos. En el panel A se muestra una subunidad sencilla de un canal iónico regulado por ligandos tetramérico formando un racimo, con un icono para esta subunidad en la parte derecha del panel A. Cuatro copias de estas subunidades se unen espacialmente (panel B) para formar un canal iónico funcional en el medio (panel C). Los canales iónicos regulados por ligandos tretraméricos tienen sitios de unión de receptor localizados en las cuatro subunidades, tanto dentro como fuera del canal.





Espectro agonista

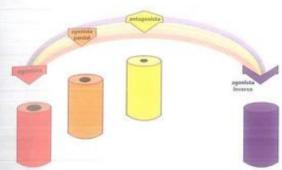


Figura 3-4 Espectro agonista. Aquí se muestra el espectro agonista y sus correspondientes efectos sobre los canales iónicos. Este espectro va desde los agonistas (en el extremo izquierdo), que abren el canal a la máxima cantidad y frecuencia permitida por ese sitio de unión (representado con una apertura más ancha por simplificar), pasando por los antagonistas (en el medio del espectro), que mantiene el estado de reposo con aperturas del canal infrecuentes, hasta los agonistas inversos (en la parte de la derecha), que cierran el canal de iones y lo ponen en un estado de inactividad. Entre los extremos de agonistas y antagonistas están los agonistas parciales, que incrementan el grado y frecuencia de la apertura del canal iónico en comparación con el estado de reposo, pero no tanto como un agonista total. Los antagonistas pueden bloquear cualquier elemento en el espectro agonista, devolviendo el canal iónico al estado de reposo en cada caso.

Los antagonistas estabilizan el receptor en un estado de reposo, que es el mismo que el estado del receptor en ausencia de agonista (Figura 3-6). Dado que no hay diferencia entre la presencia y la ausencia del antagonista, decimos que el antagonista es neutral o silencioso. El estado de reposo no es un canal iónico totalmente cerrado, de manera que hay algún grado de flujo de iones a través del canal incluso en ausencia de agonista (Figura 3-6A) e incluso en presencia de antagonista (Figura 3-6B). Esto es debido a la apertura infrecuente y ocasional del canal incluso cuando no hay un agonista presente e incluso cuando hay presencia de antagonista. Esto se llama actividad constitutiva, y también se trata en el Capítulo 2 para los receptores acoplados a proteína G. Los antagonistas de los receptores acoplados a canales iónicos revierten la acción de agonistas (Figura 3-7) y trae de vuelta la conformación del receptor al estado basal de reposo, pero no bloquea ninguna actividad constitutiva.

Los agonistas parciales producen un cambio en la conformación del receptor de tal manera que el canal iónico se abre en mayor medida y con más frecuencia que en su estado de reposo, pero menos que en presencia de un agonista total (Figura 3-8 y Figura 3-9). Un antagonista revierte al agonista parcial, tal como revierte a un agonista total, devolviendo el receptor a su estado de reposo (Figura 3-10). Los agonistas parciales producen



Canal en un estado de reposo en ausencia del agonista



El agonista se une al receptor y el canal está abierto más frecuentemente

Figura 3-5 Acciones de un agonista. En el panel A, el canal iónico está en un estado de reposo durante el cual el canal se abre poco frecuentemente (actividad constitutiva). En el panel B, el agonista ocupa su sitio de unión en el canal iónico regulado por ligandos, incrementando la frecuencia de apertura del canal. Esto se representa como el agonista en rojo que vuelve el receptor de color rojo y abre el canal iónico.

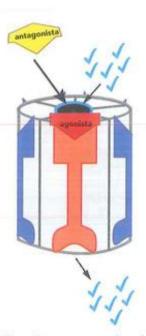


Canal en su estado de reposo



Antagonistas unidos al receptor, sin afectar a la frecuencia de apertura del canal en comparación con el estado de reposo cuando no había agonista





El agonista provoca que el canal se abra más frecuentemente



El antagonista se coloca de nuevo y pone el canal otra vez en un estado de reposo

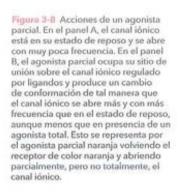
Figura 3-7 Actuación de un antagonista en presencia de un agonista. En el panel A, el canal iónico está vinculado a un agonista, que causa que se abra con mayor frecuencia que en el estado de reposo. Esto se representa como el agonista en rojo que vuelve rojo al receptor y abre el canal iónico al juntarse a su sitio de unión. En el panel B, el antagonista amarillo se impone y empuja al agonista rojo fuera del sitio de unión, revertiendo las acciones del agonista y restaurando el estado de reposo. Así, el canal iónico vuelve a su estado previo a la actuación del agonista.







El agonista parcial se une al receptor y causa que este se abra más frecuentemente que en el estado de reposo pero menos frecuentemente que con un agonista total



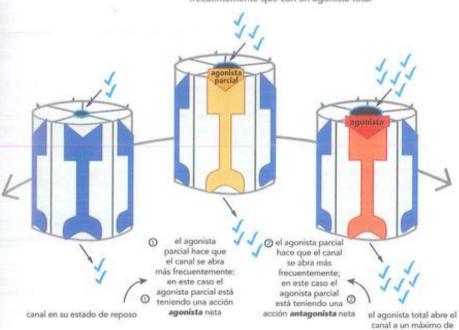
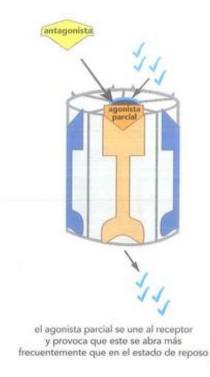


Figura 3-9 Efecto neto del agonista parcial. Los agonistas parciales actúan como agonistas netos o bien como antagonistas netos, dependiendo de la cantidad de agonista presente. Cuando un agonista total está ausente (a la izquierda) el agonista parcial hace que el canal se abra más frecuentemente en comparación con el estado de reposo; así, el agonista parcial tiene una acción agonista neta (moviéndose de izquierda a derecha). Sin embargo, en presencia de un agonista total (en la parte de la derecha), un agonista parcial disminuye la frecuencia de la apertura del canal en comparación con el agonista total y así actúa como un antagonista neto (moviéndose de derecha a izquierda).

espacio y frecuencia



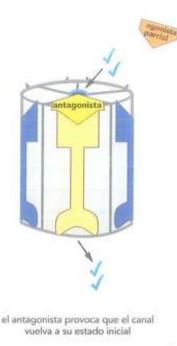


Figura 3-10 Actuación de un antagonista en presencia de un agonista parcial. En el panel A, un agonista parcial ocupa su sitio de unión y hace que el canal iónico se abra más frecuentemente que en el estado de reposo. Esto se representa como el agonista parcial naranja que desembarca en su sitio de unión, volviendo al receptor de color naranja y abriendo parcialmente el canal iónico. En el panel B, el antagonista amarillo prevalece y empuja al agonista parcial naranja fuera del sitio de unión, invirtiendo las acciones del agonista parcial. Así el canal iónico vuelve a su estado de reposo.

así un flujo de iones y una transducción de señal posterior que es algo mayor que la de un antagonista aunque algo menor que la de un agonista total. Como en el caso de los receptores acoplados a proteína G, el grado de proximidad de este agonista parcial al agonista total o al antagonista silencioso en el espectro agonista determinará el impacto del agonista parcial sobre los eventos de transducción de señal posterior.

El agente terapéutico ideal debería tener un flujo de iones y una transducción de señal que no fuese muy enérgica pero tampoco demasiada débil, sólo la justa; a esto lo hemos llamado en el Capítulo 2 la solución de "Ricitos de Oro", -un concepto que puede aplicarse aquí también a los canales iónicos regulados por ligandos. Tal estado ideal puede variar de una situación clínica a otra, dependiendo del equilibrio entre el agonismo total y el antagonismo silencioso que se desee. En casos donde hay una neurotransmisión inestable por todo el cerebro, encontrar tal equilibrio puede estabilizar la actividad del receptor en algún punto entre demasiada y muy poca acción posterior. Por esta razón, los agonistas parciales también se llaman "estabilizadores", ya que tienen la capacidad teórica de encontrar la solución estable entre los extremos de demasiada acción de agonista total y la no acción de agonista en absoluto (Figura 3-9).

Como en el caso de los receptores acoplados a proteína G, los agonistas parciales en los canales iónicos

regulados por ligando pueden presentarse como agonistas o antagonistas netos, dependiendo de la cantidad del neurotransmisor agonista total presente de forma natural. Así, cuando un neurotransmisor agonista total está ausente, un agonista parcial será un agonista neto (Figura 3-9). Así, desde el estado de reposo, un agonista parcial inicia un cierto incremento del flujo de iones y de cascada de transducción de señal desde el receptor ligado al canal iónico. Sin embargo, cuando un neurotransmisor agonista total está presente, el mismo agonista parcial se convertirá en un antagonista neto (Figura 3-9). Es decir, descenderá el nivel de producción de señal completa a un nivel inferior pero no a cero. De esta forma, un agonista parcial puede simultáneamente potenciar la actividad deficiente del neurotransmisor o bloquear la actividad excesiva del neurotransmisor -otra razón por la que los agonistas parciales también se llaman estabilizadores. Un agonista y un antagonista actuando en la misma molécula en los canales iónicos regulados por ligando resulta una nueva dimensión terapéutica bastante interesante. Este concepto ha llevado a propuestas de que los agonistas parciales podrían tratar no solo estados que son en teoría deficientes en agonistas totales sino también aquellos que en teoría tienen un exceso de agonista total. Tal como hemos expuesto en la discusión de los receptores acoplados a proteína G en el Capítulo 2, un agonista parcial en los canales iónicos regulados por ligando



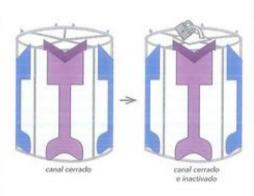


Figura 3-11 Las acciones de un agonista inverso. En el panel A, el canal iónico está en su estado de reposo y se abre rara vez. En el panel B, el agonista inverso ocupa el sitio de unión en el canal iónico regulado por ligando y hace que se cierre. Esto es lo opuesto a la acción de un agonista y se representa por el agonista inverso violeta volviendo el receptor de color violeta y cerrando el canal iónico. Al final, el agonista inverso estabiliza el canal iónico en un estado inactivo, representado por el candado en el propio canal.

el agonista inverso provoca que el canal se abra con muy poca frecuencia y finalmente lo estabiliza en un estado inactivo



el agonista inverso provoca que el canal se estabilice en una forma inactiva

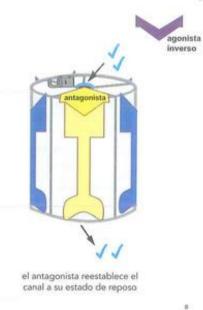


Figura 3-12 Un antagonista actuando en presencia de un agonista inverso. En el panel A, el canal iónico ha sido estabilizado en una forma inactiva por el agonista inverso ocupando su sitio de unión en el canal iónico regulado por ligando. Esto se representa como el agonista inverso violeta que vuelve al receptor violeta y cierra y "echa el candado" al canal iónico. En el panel B, el antagonista amarillo prevalece y desplaza al agonista inverso violeta del sitio de unión, devolviendo el canal iónico a su estado de reposo. De esta manera, los efectos del antagonista sobre las acciones del agonista inverso son similares a sus efectos sobre las acciones de un agonista; esto es, devuelve el canal a su estado de reposo. Sin embargo, en presencia de un agonista inverso, el antagonista incrementa la frecuencia de la apertura del canal, mientras que en presencia de un agonista, el antagonista disminuye la frecuencia de apertura del canal. Así un antagonista puede revertir las acciones tanto de un agonista como de un agonista inverso a pesar del hecho de que este no haga nada por sí mismo.

también podría tratar, en teoría, estados que son mezclas de actividad de neurotransmisión excesiva y deficiente. Los agonistas parciales en los canales iónicos regulados por ligando están comenzando a usarse en la práctica clínica (Tabla 3-2) y hay varios en investigación clínica.

Los agonistas inversos en los canales iónicos regulados por ligando son distintos de los simples antagonistas y no son ni neutrales ni silenciosos. Los agonistas inversos se han tratado en el Capítulo 2 en relación con los receptores acoplados a proteína G. Se cree que los agonistas inversos en los canales iónicos regulados por ligando producen un cambio de conformación en estos receptores que primero cierra el canal y luego lo estabiliza en una forma inactiva (Figura 3-11). Así, esta conformación inactiva (Figura 3-11B) produce una reducción funcional en el flujo de iones y en consecuencia una transducción de señal comparada con el estado de reposo (Figura 311A) que es incluso menor que la producida cuando no está presente

el agonista o cuando un antagonista silencioso está presente. Los antagonistas revierten este estado inactivo causado por los agonistas inversos, devolviendo el canal a su estado de reposo (Figura 3-12).

En muchos sentidos, por consiguiente, un agonista inverso hace lo opuesto de un agonista. Si un agonista aumenta la transducción de señal del nivel basal, el agonista inverso la disminuye, incluso por debajo de los niveles basales. También, en contraste con los antagonistas, que estabilizan el estado de reposo, los agonistas inversos estabilizan un estado de inactivación (Figuras 3-11 y 3-13). No está claro todavía si el estado inactivado del agonista inverso puede distinguirse clinicamente del estado

de reposo del antagonista silencioso en los receptores ionotrópicos. Entre tanto, los agonistas inversos siguen siendo un concepto farmacológico muy interesante.

En resumen, los receptores acoplados a canales iónicos actúan en un espectro agonista y se han descrito fármacos que pueden producir cambios de conformación en estos receptores para crear cualquier estado desde el agonista total, al agonista parcial, al antagonista silencioso y hasta el agonista inverso (Figura 3-4). Cuando uno considera el espectro de transducción de señal en este sentido, es fácil comprender por qué los agentes en cada punto a lo largo del espectro agonista difieren tanto entre sí y por qué sus acciones clínicas son tan distintas.

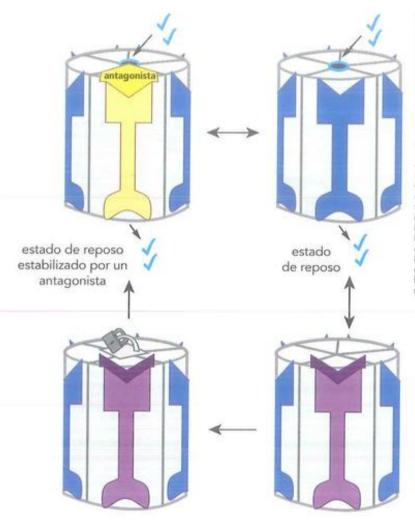


Figura 3-13 Acciones del agonista inverso revertidas por un antagonista. Los antagonistas causan cambios de conformación de los canales iónicos regulados por ligando que estabilizan los receptores en el estado de reposo (esquina superior izquierda), el mismo estado en el que ellos están cuando no está presente el agonista o agonista inverso (esquina superior derecha). Los agonistas inversos causan un cambio de conformación que cierra el canal iónico (esquina inferior derecha). Cuando un agonista inverso está unido demasiado tiempo puede finalmente estabilizar el canal iónico en una conformación inactiva (esquina inferior izquierda). Esta conformación estabilizada de un canal iónico inactivo puede ser rápidamente revertida por un antagonista, que lo re-estabilizará en el estado de reposo (arriba a la izquierda).

estado de inactivación posiblemente revertido inmediatamente por un antagonista provoca un estado de cierre

el agonista inverso

Distintos estados de los canales iónicos regulados por ligando

Hay incluso más estados de canales iónicos regulados por ligando que aquellos determinados por el espectro agonista tratado anteriormente y mostrado en las Figuras 3-4 a 3-13. Los estados tratados hasta ahora son aquellos que predominantemente ocurren con la administración aguda de agentes que funcionan a lo largo del espectro agonista. Estos van desde la máxima apertura del canal iónico provocada por un agonista total hasta el máximo cierre del canal iónico causado por el agonista inverso. Tales cambios en la conformación causados por la acción aguda de los agentes a lo largo de este espectro están sujetos a cambios en el tiempo, ya que los receptores tienen la capacidad de adaptarse, especialmente cuando hay una exposición excesiva o crónica a ellos.

Ya hemos tratado el estado de reposo, el estado abierto y los estados cerrados mostrados en la Figura 3-14. Los estados adaptativos más conocidos son los de desensibilización e inactivación, también mostrados en la Figura 3-14. También hemos explicado brevemente la inactivación como un estado que puede ser causado por la administración aguda de un agonista inverso, comenzando con un cambio de conformación rápido en el canal iónico que primero lo cierra para, con el tiempo, estabilizar el canal en una conformación inactiva que puede ser revertido relativamente rápido por un antagonista, el cual re-estabiliza el canal iónico en el estado de reposo (Figuras 3-11 a 3-13). La desensibilización es también otro estado del canal iónico regulado por ligando mostrado en la Figura 3-14.

La desensibilización del receptor acoplado al canal iónico puede ser causada por la exposición prolongada a los agonistas y puede ser una forma de protección de los receptores frente a una sobreestimulación. Un agonista que actúa sobre el canal iónico regulado por ligando primero induce un cambio en la conformación del receptor que abre el canal, pero con la presencia continua de este agonista, con el tiempo, lleva a otro cambio de conformación donde el receptor esencialmente deja de responder al agonista incluso cuando el agonista está todavía presente. Entonces se considera que el receptor está desensibilizado (Figuras 3-14 y 3-15). Este estado de desensibilización puede, en un primer momento, ser revertido relativamente rápido eliminando el agonista (Figura 3-15). Sin embargo, si el agonista está más tiempo, cuestión de horas, el receptor pasa de un estado de simple desensibilización a uno de inactivación (Figura 3-15). Este estado no es revertido simplemente al eliminar el agonista, ya que también se necesitan horas en ausencia del agonista para pasar de nuevo al estado de reposo, donde el receptor es otra vez sensible a una nueva exposición al agonista (Figura 3-15).

El estado de inactivación queda mejor caracterizado para los receptores colinérgicos nicotínicos –canales iónicos regulados por ligando que normalmente responden al neurotransmisor endógeno acetilcolina. La acetilcolina es hidrolizada rápidamente por la abundante enzima acetilcolinesterasa, de manera que raramente tienen la oportunidad de desensibilizar e inactivar sus receptores nicotínicos. Sin embargo, la nicotina no es

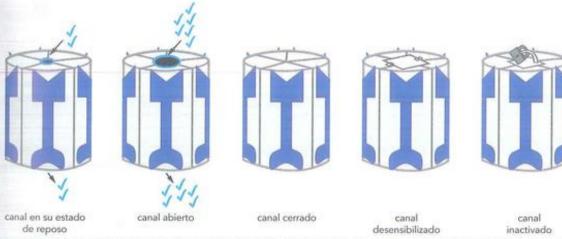


Figura 3-14 Cinco estados de los canales iónicos regulados por ligando. Aquí están resumidos los cinco estados conocidos de los canales iónicos regulados por ligando. En el estado de reposo, los canales iónicos regulados por ligando se abren con poca frecuencia, con actividad constitutiva consecuente que puede o no llevar a una transducción de señal detectable. En el estado abierto, los canales iónicos regulados por ligando se abren para permitir la conductancia del ión a través del canal, llevando a la transducción de señal. En el estado cerrado, los canales iónicos regulados por ligando están cerrados, no permitiendo el flujo de iones y asi reduciendo la transducción de señal incluso a menos de lo producido en el estado de reposo. La desensibilización del canal es un estado adaptativo en el que el receptor deja de responder al agonista incluso si éste está todavía unido. La inactivación del canal es un estado en el cual el canal de iones cerrado, con el tiempo, se estabiliza en una conformación inactiva.

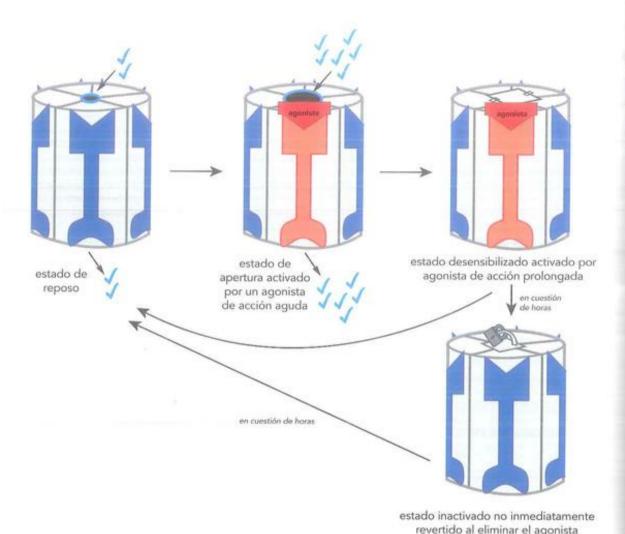


Figura 3-15 Apertura, desensibilización e inactivación por agonistas. Los agonistas causan que los canales iónicos regulados por ligando se abran más frecuentemente, incrementando la conductancia iónica respecto al estado de reposo. Una exposición prolongada a agonistas puede causar que un canal iónico regulado por ligando entre en un estado desensibilizado en el cual deja de responder al agonista, incluso si este está todavía unido. La eliminación con prontitud del agonista puede revertir este estado bastante deprisa. Sin embargo, si el agonista está más tiempo, puede causar un cambio de conformación que llevará a la inactivación del canal iónico. Este estado no se revierte inmediatamente cuando el agonista es eliminado.

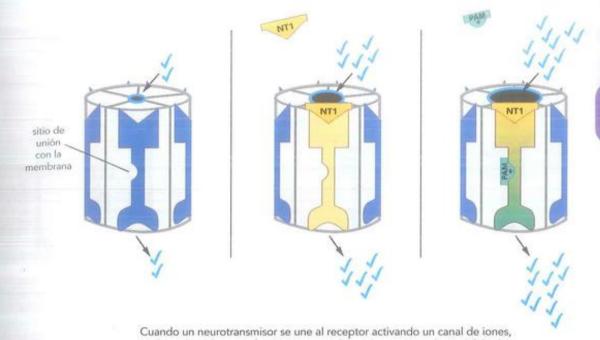
hidrolizada por la acetilcolinesterasa y es bien conocida por estimular los receptores colinérgicos nicotínicos tan profundamente y por tanto tiempo, que los receptores no solo se desensibilizan en el tiempo que se tarda en fumar un cigarrillo, sino que también quedan inactivados a largo plazo durante el tiempo que normalmente se tarda en volver a encender otro cigarrillo. ¿Alguna vez se ha preguntado por qué los cigarrillos tienen la longitud que tienen y por qué la mayoría de los fumadores fuman aproximadamente un paquete al día (20 cigarrillos) en unas 16 horas de vigilia? Todo tiene que ver con el ajuste de la dosis de la nicotina a la naturaleza de la acción

de los receptores nicotínicos descrita aquí. La adicción a la nicotina y a otras sustancias se describe con más detalle en el Capítulo 13 sobre impulsividad y abuso de sustancias. Estas transiciones entre varios estados del receptor inducidos por agonistas se muestran en la Figura 3-15.

Modulación alostérica: MAPs y MANs

Los canales iónicos regulados por ligando están regulados por más neurotransmisores de los que se unen a ellos. Es decir, hay otras moléculas que no son neurotransmisores pero que pueden unirse al complejo





el canal se abre más frecuentemente. Sin embargo, cuando AMBOS, el neurotransmisor y el modulador alostérico positivo (PAM) se unen al receptor, el canal se abre con mucha frecuencia, permitiendo la entrada de más iones en la célula Figura 3-16 Moduladores alostéricos positivos. Los moduladores alostéricos son ligandos que se unen a otros sitios distintos del sitio

Figura 3-16 Moduladores alostéricos positivos. Los moduladores alostéricos son ligandos que se unen a otros sitios distintos del sitio del neurotransmisor en un receptor ligado al canal de iones. Los moduladores alostéricos no tienen actividad por sí mismos, sino que más bien potencian (moduladores alostéricos positivos o MAPs) o bloquean (los moduladores alostéricos negativos o MAPs) las acciones de los neurotransmisores. Cuando un PAM se une a su sitio mientras un agonista está también unido, el canal se abre más frecuentemente que cuando solo está unido el agonista, permitiendo así la entrada de más iones en la célula.

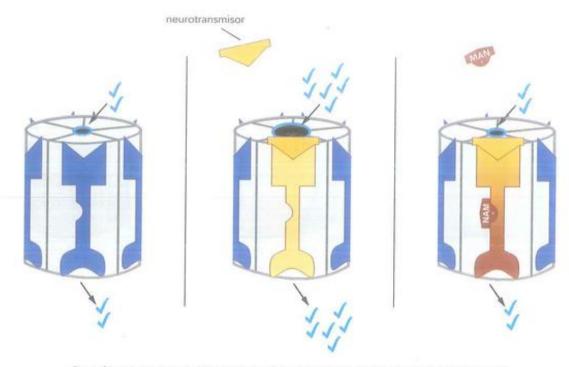
receptor/canal iónico en sitios distintos de donde se unen los neuro-transmisores. Estos sitios se llaman "alostéricos" (literalmente "en otro sitio") y los ligandos que se unen allí se llaman moduladores alostéricos. Estos ligandos son moduladores más que neurotransmisores porque no tienen actividad o muy poca por ellos mismos en ausencia del neurotransmisor. Los moduladores alostéricos funcionan así solo en presencia de un neurotransmisor.

Hay dos formas de moduladores alostéricos: aquellos que potencian la acción del neurotransmisor, y por ello son llamados moduladores alostéricos positivos (MAP), y aquellos que bloquean la acción del neurotransmisor, y por eso se llaman moduladores alostéricos negativos (MANs).

Específicamente, cuando los MAP o MANs se unen a sus sitios alostéricos mientras el neurotransmisor no está unido a su sitio, el PAM o MAN no tienen ninguna acción. Sin embargo, cuando un PAM se une a su sitio alostérico mientras el neurotransmisor está en su sitio, el PAM causa cambios de conformación en el canal iónico regulado por ligando que abrirán el canal incluso más y más frecuentemente que con

un agonista total por sí mismo (Figura 3-16). Es por ello que el PAM se denomina "positivo". Un buen ejemplo de MAP son las benzodiacepinas. Estos ligandos potencian la acción del GABA en tipos GABA-A de canales iónicos de cloro regulados por ligando. La unión de GABA a los sitios de unión GABA-A incrementa el flujo iónico de cloro mediante la apertura del canal iónico, y las benzodiacepinas que actúan como agonistas en los receptores benzodiacepínicos en otra parte del complejo receptor GABA-A causan el efecto de amplificación de GABA en términos de flujo iónico de cloro al abrirse el canal de iones a un mayor grado y más frecuentemente. Clínicamente, esto se manifiesta como acciones ansiolíticas, hipnóticas, anticonvulsivas, amnésicas y relajantes musculares. En este ejemplo, las benzodiacepinas actúan como agonistas completos en el sitio PAM.

Por otro lado, cuando un MAN se une a su sitio alostérico mientras el neurotransmisor reside en su sitio de unión agonista, el MAN causa cambios de conformación del canal iónico regulado por ligando que bloquea o reduce las acciones que normalmente ocurren



Cuando un neurotransmisor se une a los receptores activando un canal de iones, este canal se abre más frecuentemente. Sin embargo cuando AMBOS, el neurotransmisor y el modulador alostérico negativo (MAN) están unidos al receptor, el canal se abre con mucha menos frecuencia y permite la entrada de menos iones en la célula

Figura 3-17 Moduladores alostéricos negativos (MANs). Los moduladores alostéricos negativos son ligandos que se unen a sitios distintos a los del neurotransmisor en un receptor acoplado a canal iónico. Los moduladores alostéricos negativos no tienen actividad propia sino que refuerzan (moduladores alostéricos positivos, o MAP) o bloquean (moduladores alostéricos negativos, o MANs) las acciones de los neurotransmisores. Cuando un MAN se une a su sitio de unión a la vez que lo hace un agonista, el canal se abre con menos frecuencia que cuando el agonista está unido, permitiendo así la entrada de un menor número de iones en la célula.

cuando el neurotransmisor actúa solo (Figura 3-17). Es por ello que al MAN se lo denomina "negativo". Como ejemplo, los MANs que actúan en este mismo sitio de unión incluyen los agonistas inversos benzodiacepinas. Aunque son solo experimentales, como era de esperar, tienen las acciones opuestas a las de los agonistas totales benzodiacepinas y disminuyen la conductancia de cloro a través del canal iónico, tanto que causan ataques de pánico, crisis epilépticas y alguna mejoría en la memoria -los efectos clínicos opuestos de un agonista total benzodiacepina. Así, el mismo sitio alostérico puede tener tanto acciones PAM como MAN, dependiendo de si el ligando es un agonista total o un agonista inverso. Otros MANs para los receptores NMDA incluyen PDP, o fenciclidina, (también llamada "polvo de ángel") y su agente anestésico estructuralmente relacionado, ketamina. Estos agentes se unen a un sitio en el canal de calcio pero pueden entrar en el canal para bloquearlo únicamente cuando el canal está abierto. Cuando la PSP

o la ketamina se unen a su sitio MAN, impiden que la cotransmisión glutamato/glicina abra el canal.

CANALES IÓNICOS SENSIBLES A VOLTAJE COMO OBJETIVOS DE ACCIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

Estructura y función

No todos los canales iónicos están regulados por ligandos neurotransmisores. De hecho, los aspectos críticos de la conducción nerviosa, los potenciales de acción y la liberación del neurotransmisor están todos mediados por otra clase de canales iónicos, conocidos como canales iónicos "sensibles a voltaje" o "regulados por voltaje" porque sus aperturas y cierres están regulados por la carga iónica o el potencial de voltaje a lo largo de la membrana en los que residen. El impulso eléctrico en una neurona, también

Componentes iónicos de un potencial de acción

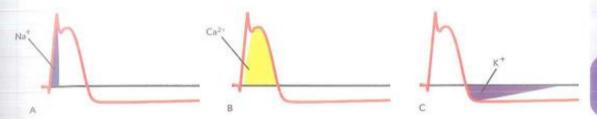


Figura 3-18 Componentes iónicos de un potencial de acción. Aquí se muestran gráficamente los componentes iónicos de un potencial de acción. Primero, los canales de sodio sensibles a voltaje se abren para permitir la entrada "cuesta abajo" del sodio dentro del medio interno con carga negativa cargado de la neurona (A). El cambio de potencial de voltaje causado por la entrada de sodio hace que se abran los canales de calcio sensibles a voltaje y permite el flujo de calcio (B). Finalmente, después de que el potencial de acción se haya ido, el potasio entra en la célula mientras el sodio es bombeado hacia fuera, restaurando el medio interno eléctrico inicial de la neurona (C).

conocido como potencial de acción, se desencadena por la suma de diversos eventos de neurotransmisión neuroquímicos y eléctricos. Esto se recoge extensamente en el Capítulo 1, el cual describe las bases químicas de la neurotransmisión y la transducción de señal.

Los componentes iónicos de un potencial de acción se muestran en la Figura 3-18. La primera fase es la del sodio, apresurándose "cuesta abajo" dentro del medio interno de la neurona, deficiente en sodio y cargada negativamente (Figura 3-18A). Esto es posible cuando los canales de sodio sensibles a voltaje abren las puertas y dejan entrar al sodio. Unos milisegundos después, los canales de calcio tienen la misma idea, con sus canales iónicos regulados por voltaje abiertos por el cambio en el potencial de voltaje causado por el sodio que ha entrado dentro (Figura 3-18B). Finalmente, después de que el potencial de acción se haya ido, durante la recuperación del medio interno eléctrico inicial de la neurona, el potasio vuelve dentro de la célula a través de los canales de potasio a medida que el sodio es bombeado otra vez fuera (Figura 3-18C). Ahora se sabe, o se sospecha, que hay varios fármacos psicotrópicos que funcionan a partir de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) y canales de calcio sensibles a voltaje (CCDV). Estas clases de canales de iones se tratarán aquí. Los canales de potasio son menos conocidos como objetivo de los fármacos psicotrópicos, y por tanto no repararemos en ellos.

Canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs)

Muchas dimensiones de la estructura del canal iónico son similares para los VSSCs y los CCDV. Ambos tienen un "poro" que es el propio canal, permitiendo a los iones viajar desde un lado de la membrana al otro. Sin embargo, los canales iónicos regulados por voltaje tienen una estructura más complicada que simplemente un agujero o poro en la membrana. Estos canales son largas series de aminoácidos, que contienen subunidades, y hay cuatro subunidades distintas que están conectadas para formar el poro

fundamental, conocido como subunidad alfa. Además, otras proteínas están asociadas con las cuatro subunidades y parecen tener funciones reguladoras.

Construyamos un canal iónico sensible a voltaje desde el principio y describamos las funciones conocidas para cada parte de las proteínas que forman estos canales. La subunidad de una proteína formadora de poro tiene seis segmentos transmembrana (Figura 3-19). El segmento transmembrana 4 puede detectar la diferencia de carga en la membrana, y es así la parte más eléctricamente sensible del canal sensible a voltaje. El segmento transmembrana 4 funciona como un voltímetro, y cuando detecta un cambio en la carga iónica a través de la membrana y puede alertar al resto de la proteína e iniciar cambios de conformación del canal de iones para abrir o cerrarla. Esta misma estructura general existe tanto para los canales de sodio sensibles a voltaje (Figura 3-19A) como para los canales de calcio sensibles a voltaje (Figura 3-19B), pero la secuencia exacta de aminoácidos de las subunidades de proteína es obviamente distinta para los CSDVs que para los CCDVs. Cada subunidad de un canal iónico sensible a voltaje tiene un circuito extracelular de aminoácidos entre los segmentos 5 y 6 transmembrana (Figura 3-19). Esta sección de aminoácidos sirve como "filtro iónico" y está localizada en una posición que le permite cubrir la apertura externa del poro. Esto se ilustra como un colador configurado molecularmente para permitir solo iones de sodio filtrados a través del canal de sodio y solo iones de calcio a través del canal de calcio (Figura 3-19).

Cuatro copias de la versión del canal de sodio de esta proteína están ensartadas juntas para formar un poro de canal iónico completo de un canal de sodio sensible a voltaje (Figura 3-20A). Los circuitos de aminoácidos citoplásmicos que unen estas cuatro subunidades son sitios que regulan diversas funciones del canal de sodio. Por ejemplo, en el circuito conector entre la tercera y cuarta subunidad de un VSSC, hay aminoácidos que actúan como un "tapón" para cerrar el canal. Como una bola en una

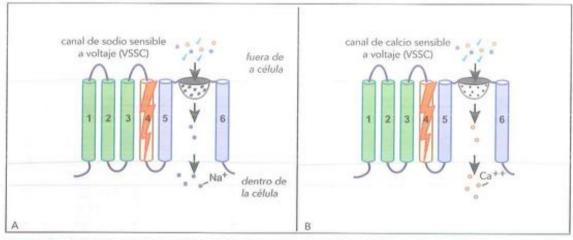


Figura 3-19 Filtro iónico de canales de sodio y calcio sensibles a voltaje. El circuito extracelular entre los segmentos transmembrana 5 y 6 de una unidad α formadora del poro actúa como un filtro iónico (ilustrado como un colador). En la unidad α formadora del poro de un canal de sodio sensible a voltaje, el filtro iónico solo permite la entrada en la célula de iones de sodio (A). En la unidad α formadora del poro de un canal de calcio sensible a voltaje, el filtro iónico solo permite la entrada en la célula de iones de calcio (B).

cadena de aminoácidos, este "inactivador de poro" bloquea el canal en la superficie interna de la membrana del poro (Figura 3-20A y B). Esto es un bloqueo físico de la apertura del poro y recuerda al tapón de una bañera obstruyendo el sumidero de esta. La unidad alfa formadora de poro del canal de sodio sensible a voltaje también se muestra como un icono en la Figura 3-20B con un orificio en el medio del poro y un inactivador de poro preparado para taponar la apertura desde dentro.

Muchas figuras en los libros de texto representan los canales iónicos sensibles a voltaje con la parte externa de la célula en la parte superior de la figura; esta es la forma en que se muestra el canal de iones en las Figuras 3-20A y B. Aquí, nosotros también mostramos el aspecto del canal cuando el interior de la célula está en la parte superior de la figura, dado que a lo largo de este libro estos canales se mostrarán frecuentemente en las membranas presinápticas donde el interior de la neurona está arriba y el exterior de la neurona, su sinapsis, abajo, como la orientación representada en la Figura 3-20C. En cualquier caso, el sodio se mantiene fuera de la neurona cuando el canal está cerrado o inactivado y la dirección del flujo de sodio va hacia la neurona cuando el canal está abierto, activado y el poro no está taponado con los circuitos de aminoácidos inactivadores del poro.

Los canales de sodio sensibles a voltaje pueden tener una o más proteínas reguladoras, algunas de las cuales se llaman unidades β , localizadas en el área transmembrana y flanqueando la unidad a formadora de poro (Figura 3-20C). La función de estas subunidades β no está claramente establecida, pero pueden modificar las acciones de la unidad a y por tanto influir indirectamente en la apertura y el cierre del canal. Es posible que las unidades β sean fosfoproteínas y que su estado de fosforilación o desfosforilacion pudiera

controlar el grado de influencia que ejercen sobre la regulación de los canales iónicos. De hecho, la unidad a también puede ser una fosfoproteína, con la posibilidad de que su propio estado de fosforilación pueda estar regulado por las cascadas de la transducción de señal y así incrementar o disminuir la sensibilidad del canal iónico a los cambios del entorno iónico. Esto se trata en el Capítulo 1 como parte de la cascada de transducción de señal. Los canales de iones en algunos casos pueden actuar como un tercer, cuarto o sucesivos mensajeros activados por neurotransmisión. Ambas subunidades β y la misma subunidad a puede tener diversos sitios donde los fármacos psicotrópicos actúan, especialmente los anticonvulsivos, algunos de los cuales son también útiles como estabilizadores del humor o como tratamientos para el dolor crónico. Los fármacos específicos se discutirán con más detalle en los capítulos de los estabilizadores del humor y el dolor.

En la Figura 3-21 se muestran tres estados diferentes de un VSSC. El canal puede estar abierto y activo, un estado que permite el flujo máximo de iones a través de la unidad alfa (Figura 3-21A). Cuando un canal de sodio necesita detener el flujo de iones tiene dos estados que pueden hacerlo. Un estado actúa muy rápidamente para colocar el inactivador de poro en su lugar, deteniendo el flujo de iones tan rápido que el canal aún no se ha cerrado (Figura 3-21B). Otro estado de inactivación, de hecho, cierra el canal con cambios de conformación en la forma del canal iónico (Figura 3-21C). El mecanismo de inactivación del poro puede ser para una inactivación rápida, y el mecanismo de cierre del canal puede ser para un estado más estable de inactivación, pero esto no está del todo claro.

Hay muchos subtipos de canales de sodio, pero los detalles de cómo están diferenciados entre ellos por la localización diferente en el cerebro, por sus funciones Cuatro subunidades combinadas forman la subunidad alfa del poro, o el canal para sodio de un VSSC (canal de sodio sensible a voltaje)

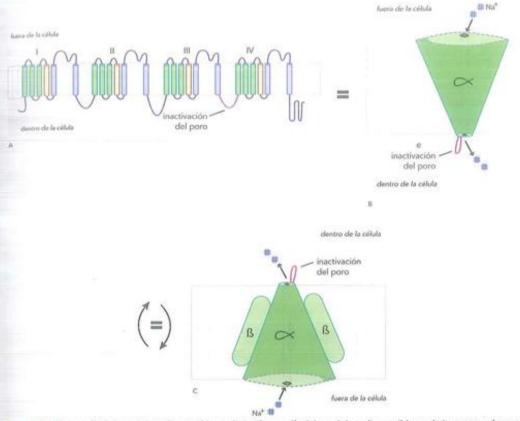


Figura 3-20 El poro alfa del canal de sodio sensible a voltaje. El poro alfa del canal de sodio sensible a voltaje comprende cuatro subunidades (A). Los aminoácidos del circuito intracelular de la tercera y cuarta subunidad actúan como un inactivador del poro, "taponando" el canal. Aquí mostramos una versión gráfica de la unidad alfa, con la porción extracelular en la parte superior (B) y con la porción intracelular en la parte superior (C).

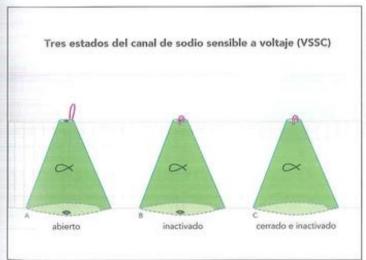


Figura 3-21 Estados del canal de sodio sensible a voltaje. Los VSSCs pueden estar en el estado de apertura, un estado en el que el canal iónico está abierto y activo y los iones fluyen a través de la unidad a (izquierda). Los canales de sodio sensibles a voltaje pueden estar también en un estado de inactivación, en el cual el canal no está todavia cerrado pero ha sido "taponado" por el inactivador de poro, impidiendo el flujo de iones (medio). Finalmente, los cambios en la conformación del canal de iones pueden causar que este se cierre, el tercer estado (derecha).

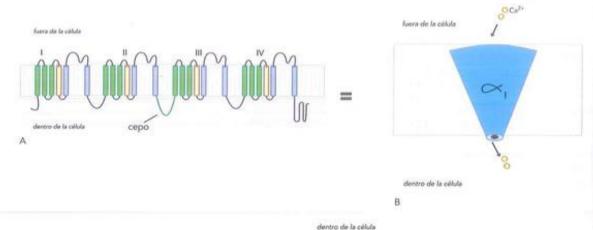
diferentes y por las acciones de los distintos fármacos tan solo están empezando a discernirse ahora. Para el psicofarmacólogo, lo interesante en este momento es el hecho de que diversos canales de sodio pueden ser los sitios de acción de varios anticonvulsivos, algunos de los cuales tienen propiedades estabilizadoras del humor y de reducción del dolor. La mayoría de los anticonvulsivos actualmente disponibles tienen probablemente múltiples sitios de acción, incluyendo múltiples sitios de acción en muchos tipos de canales iónicos. Las acciones específicas de fármacos concretos se expondrán en los capítulos que tratan trastornos específicos.

Canales de calcio sensibles a voltaje (CCDVs)

Muchos aspectos de los CCDVs y CSDVs son similares, no solo sus nombres. Como sus primos, los canales de sodio sensible a voltaje, los canales de calcio también tienen subunidades con seis segmentos transmembrana, con el segmento 4 como voltímetro y con los aminoácidos extracelulares que hacen la conexión de los segmentos 5 y 6, actuando como un filtro iónico –solo esta vez como un colador que permite la entrada del calcio en la célula, y no del sodio (Figura 3-19B). Obviamente, la secuencia exacta de aminoácidos difiere entre un canal de sodio y uno de calcio, pero tienen una estructura y organización general muy similares.

Como en los canales de sodio sensibles a voltaje, los CCDVs también ensartan cuatro de sus subunidades para formar un poro, llamado en este caso unidad α, (Figura 3-22A y B). La cadena de aminoácidos de conexión tiene también actividades funcionales que pueden regular el funcionamiento de los canales de calcio, pero en este caso las funciones son distintas de aquellas de los canales de sodio. Es decir, no hay un inactivador de poro actuando como tapón para el CCDV, como se describió antes para el CSDV. En lugar de esto, los aminoácidos

Cuatro subunidades se combinan para formar la subunidad α formadora del poro-1, o canal, para calcio de un VSSC (canal de sodio sensible a voltaje)



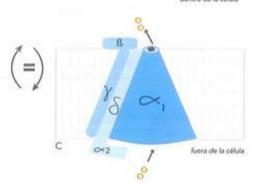


Figura 3-22 Poro Alfa1 del canal de calcio sensible a voltaje. El poro a del canal de calcio sensible a voltaje, denominado unidad a_{γ} , comprende cuatro subunidades (A). Los aminoácidos del circuito citoplasmático entre la segunda y la tercera subunidad actúan como un lazo para conectar con las vesículas sinápticas, controlando de este modo la liberación de neurotransmisor (A). Aquí se muestra una versión gráfica de la unidad a1, con la porción extracelular en la parte superior (B) y con la porción intracelular sobre la parte superior (C).

La apertura de un canal de calcio N o P/Q presináptico sensible a voltaje precipita la liberación del neurotransmisor

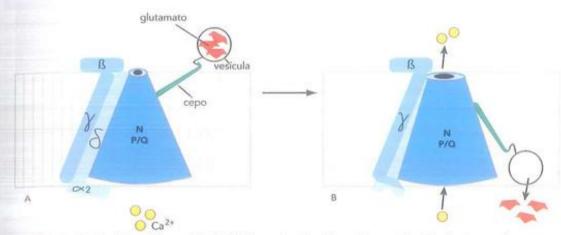


Figure 3-23 Canales de calcio sensibles a voltaje N y P/Q. Los canales de calcio sensibles a voltaje más relevantes para la psicofarmacología se denominan canales N y P/Q. Estos canales de iones son presinápticos y participan en la regulación de la liberación de neurotransmisor. Los aminoácidos intracelulares que unen la segunda y tercera subunidad de la unidad a1 forman un "cepo" que engancha las vesículas sinápticas (A). Cuando un impulso nervioso llega, el cepo se "dispara", provocando la liberación de neurotransmisor (B).

que conectan la segunda y la tercera subunidad del canal de calcio sensible a voltaje trabajan como un "cepo" para atrapar las vesículas sinápticas y regular la liberación del neurotransmisor dentro de la sinapsis durante la neurotransmisión sináptica (Figura 3-22A y 3-23). La orientación del canal de calcio en la Figura 3-22B se presenta con la parte externa de la célula en la parte superior de la página, pero con el interior de la célula en la parte superior de la página de la Figura 3-22C, de manera que el lector puede ver cómo estos canales pueden mirar hacia dentro en distintas configuraciones en el espacio. En todos los casos, la dirección del flujo iónico es desde fuera hacia dentro de la célula cuando ese canal se abre para permitir que el flujo de iones tenga lugar.

Varias proteínas flanquean la unidad formadora de poro α_1 de un VSCC; estas se llaman γ , β y $\alpha_2\delta$. En la Figura 3-22C se muestran unidades γ que abarcan la membrana, las unidades β citoplasmáticas, y una curiosa proteína llamada $\alpha_2\delta$, porque tiene dos partes: una parte δ que es transmembrana y una parte α_2 que es extracelular (Figura 3-22C). Ahora estamos empezando a entender las funciones de todas estas proteínas asociadas con la unidad formadora de poro α_1 del canal de calcio sensible a voltaje, pero ya se sabe que la proteína $\alpha_2\delta$ es el objetivo de determinados fármacos psicotrópicos y que puede estar implicada en la regulación de cambios de configuración del canal de iones para cambiar la manera en que éste se abre y se cierra.

Como sería de esperar, hay varios subtipos de CCDVs (Tabla 3-4). La extensa serie de canales de calcio sensibles a voltaje indica que el término "canales de calcio" es demasiado general y de hecho puede ser confuso. Por ejemplo, los canales de calcio asociados con los canales iónicos regulados por ligando, tratados en la sección anterior, especialmente aquellos asociados con el glutamato y los receptores ionotrópicos colinérgicos nicotínicos, pertenecen a una clase completamente distinta de canales iónicos de estos canales de calcio sensibles a voltaje explicados aquí. Como hemos mencionado, los canales de calcio asociados con esta clase de canales iónicos explicados previamente son denominados canales iónicos regulados por ligandos, receptores ionotrópicos, o receptores ligados a canales iónicos, para distinguirlos de los CCDVs.

Los subtipos específicos de CCDVs de más interés en psicofarmacología son aquellos que son presinápticos, que regulan la liberación del neurotransmisor y que son el objetivo de ciertos fármacos psicotrópicos. Este subtipo de canales de calcio sensibles a voltaje se muestra en la Tabla 3-4 y son conocidos como canales N o P/Q.

Otro subtipo de VSCC bien conocido es el canal L. Este canal existe no solo en el sistema nervioso central, donde sus funciones se están todavía estudiando, sino también en el tejido muscular liso, donde regula la presión de la sangre y donde un grupo de fármacos conocidos como dihidropiridinas ("bloqueadores del canal de calcio") interactúan como antihipertensivos terapéuticos para bajar

Tabla 3-4 Subtipos de canales de calcio sensibles a voltaje (CCDV)

Tipo	Subunidad formador de poro	a Localización	Función	
L	Ca _y , 1.2, 1.3	Cuerpos celulares, dendritas	Expresión de genes, integración sináptica	
N	Ca, 2.2	Terminales nerviosos. Dendritas, cuerpos celulares	Liberación del transmisor Integración sináptica	
P/Q	Ca _y , 2.1	Terminales nerviosos, Dendritas, cuerpos celulares	Liberación del transmisor Integración sináptica	
R	Ca _. , 2.3	Cuerpo celulares, dendritas. Terminales nerviosos	Liberación del transmisor Estimulaciones repetitivas, integración sináptica	
Т	Ca _y , 3.1, 3.2, 3.3	Cuerpos celulares, dendritas	Marcapasos, estimulación repetitiva, integración sináptica	

Acoplamiento de la vesícula sináptica con la membrana presináptica, canal de calcio sensible a voltaje (VSCC) y proteínas cepo

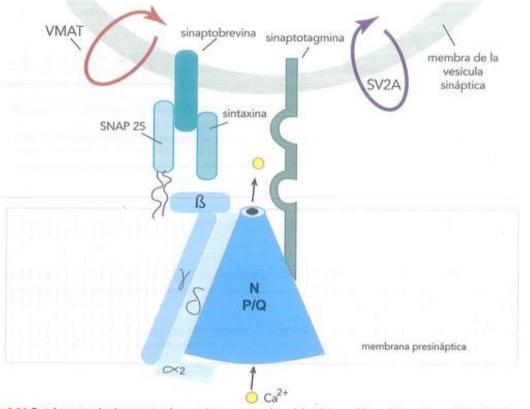


Figura 3-24 Proteínas cepo. Aquí se muestran las proteínas que unen el canal de calcio sensible a voltaje con las vesículas sinápticas, llamadas proteínas cepo; estas incluyen la SNAP 25, la sinaptobrevina, la sintaxina y la sinaptotagmina. A la izquierda se muestra un VMAT (transportador vesícular monoaminérgico). Otro transportador, SV2A, se muestra a la derecha. El mecanismo de este transportador no está claro todavía, pero se sabe que el antiepiléptico levetiracetam se une a este sitio.

la tensión arterial. Los canales R y T son también de interés y algunos anticonvulsivos y fármacos psicotrópicos pueden también interaccionar allí, pero las funciones exactas de estos canales aún están siendo investigadas.

Los CCDV N y P/Q presinápticos tienen un papel especializado en regular la liberación del neurotransmisor porque están unidos por "cepos" moleculares a las vesículas sinápticas (Figura 3-23). Es decir, estos canales están enganchados a las vesículas sinápticas. Algunos expertos lo consideran como una pistola de corcho -cargada con neurotransmisores empaquetados en una bala de vesícula presináptica (Figura 3-23A), lista para ser disparada en una neurona postsináptica tan pronto como llega el impulso nervioso (Figura 3-23B). Algunos de los detalles estructurales de las conexiones moleculares -concretamente con las proteínas cepo- que conectan los CCDV N y P/Q con la vesícula sináptica se muestran en la Figura 3-24. Si un fármaco interfiere con la capacidad del canal para abrirse y dejar entrar el calcio, la vesícula sináptica permanece ligada al canal de calcio sensible al voltaje. La neurotransmisión puede así ser evitada y esto puede ser deseable en estados de excesiva neurotransmisión, tales como el dolor, crisis epilépticas, manía o ansiedad. Esto puede explicar las acciones de ciertos anticonvulsivos.

En efecto, la razón de ser para los canales N y P/Q sensibles a voltaje presinápticos es la liberación de neurotransmisor. Cuando un impulso nervioso invade el área presináptica, este hace que cambie la carga a lo largo de la membrana, abriendo entonces el VSCC y permitiendo que entre el calcio; esto produce que la vesícula sináptica se acople dentro, fundiéndose con la membrana presináptica, arrojando su contenido de neurotransmisor dentro de la sinapsis para hacer efectiva la neurotransmisión (Figura 3-25 y 3-26). Esta conversión de un impulso eléctrico en un mensaje químico es desencadenada por el calcio y a veces se denomina acoplamiento de excitación-secreción.

Se cree que los anticonvulsivos actúan en diversos VSSCs y CCDV y serán explicados con más detalle en los capítulos clínicos correspondientes. Muchos de estos anticonvulsivos tienen varias aplicaciones en psicofarmacología: desde el dolor crónico a la migraña, desde la manía bipolar a la depresión bipolar o al mantenimiento del trastorno bipolar, y posiblemente como ansiolíticos y ayudas para el sueño. Estas aplicaciones específicas y muchos más detalles sobre los hipotéticos mecanismos de acción son explorados en profundidad en los capítulos clínicos que tratan los diversos trastornos psiquiátricos.

CANALES IÓNICOS Y NEUROTRANSMISIÓN

Aunque los diversos subtipos de canales iónicos sensibles a voltaje y regulados por ligandos son presentados separadamente, lo cierto es que funcionan conjuntamente durante la neurotransmisión. Cuando las acciones de todos estos canales de iones están bien orquestadas, la comunicación cerebral se vuelve una mezcla mágica de mensajes eléctricos y químicos que se hace posible por los canales iónicos. Las acciones coordinadas de los canales iónicos durante la neurotransmisión se ilustran en las Figuras 3-25 y 3-26.

La iniciación de la neurotransmisión química por la capacidad de la neurona de integrar todas sus entradas y traducirlas en un impulso eléctrico se presenta en el Capítulo I. Ahora conocemos cómo los canales iónicos participan en este proceso. Una vez que una neurona recibe e integra sus entradas desde otras neuronas, las codifica en un potencial de acción, y ese impulso nervioso es enviado inmediatamente a lo largo del axón vía los canales de sodio sensibles a voltaje establecidos en el axón (Figura 3-25).

El potencial de acción puede ser descrito como el encendido de una mecha, con la mecha quemándose desde el segmento inicial del axón al terminal axónico. El movimiento del extremo que se quema de la mecha es llevado a cabo por una secuencia de VSSCs que se abren uno tras otro, permitiendo que el sodio pase dentro de la neurona y transporte el impulso eléctrico generado al VSSC siguiente (Figura 3-25). Cuando el impulso eléctrico alcanza el terminal axónico, se encuentra con los canales de calcio sensibles a voltaje en la membrana neuronal presináptica, ya cargados con vesículas sinápticas y listos para su activación (ver el terminal axónico de la neurona A en la Figura 3-25).

Cuando el impulso eléctrico es detectado por el voltímetro en el canal de calcio sensible a voltaje, se abre el canal de calcio, permite que el calcio entre y... ¿bang! el neurotransmisor es liberado en una nube de sustancias químicas sinápticas desde el terminal axónico presináptico por medio del acoplamiento de excitación-secreción (ver el terminal axónico de la neurona A en la Figura 3-25 y unas ilustraciones aumentadas de esto en la Figura 3-26). Los detalles de este proceso de acoplamiento de excitación-secreción se muestran en la Figura 3-26, comenzando con el potencial de acción a punto de invadir el terminal presináptico con un VSSC cerrado situado al lado de otro VSCC cerrado pero estabilizado enganchado a su vesícula sináptica (Figura 326A). Cuando el impulso nervioso llega al terminal axónico, primero sacude al VSSC como una onda de cargas de sodio positivas llevadas por la apertura de los canales de sodio previos, lo cual es detectado por el voltímetro del canal de sodio (Figura 3-26B). Esto abre el último canal de sodio mostrado, permitiendo entrar al sodio (Figura 3-26C). La consecuencia de esta entrada de sodio es el cambio de la carga eléctrica cerca del canal de calcio; esto es entonces detectado por el voltimetro del VSCC (Figura 3-26D). A continuación, el canal de calcio se abre (Figura 3-26E). En este punto, la neurotransmisión química ha sido irreversiblemente desencadenada y comienza la traducción de un mensaje eléctrico en un mensaje químico. La entrada de calcio desde el VSCC ahora aumenta las concentraciones locales de este ion en las proximidades del VSCC, la vesícula sináptica y la maquinaria de liberación de neurotransmisor (Figura 3-26F). Esto hace que la vesícula sináptica se

acople en la parte interna de la membrana presináptica y se fusione con él, arrojando sus contenidos de neurotransmisores fuera de la membrana y dentro de la sinapsis (Figura 3-26G). Este asombroso proceso ocurre casi instantánea y simultáneamente conforme muchos CCDV liberan el neurotransmisor desde muchas vesículas sinápticas.

Resumen: de la propagación de la señal presináptica a la postsináptica

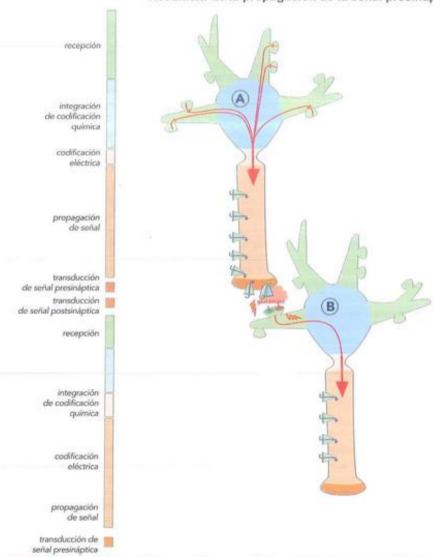


Figura 3-25 Propagación de señal. Resumen de la propagación de señal desde la neurona presináptica a la postsináptica. Se genera un impulso nervioso en la neurona A, y el potencial de acción es enviado a lo largo del axón vía los canales de sodio sensibles a voltaje hasta que llega a los canales de calcio sensibles a voltaje unidos a las vesículas sinápticas, llenas de neurotransmisores en el terminal axónico. La apertura del canal de calcio sensible a voltaje y el consiguiente influjo de calcio da lugar a la neurotransmisión en la sinapsis. La llegada del neurotransmisor a los receptores postsinápticos en la dendrita de la neurona B desencadena la despolarización de la membrana en esa neurona y, en consecuencia, la propagación de la señal postsináptica.

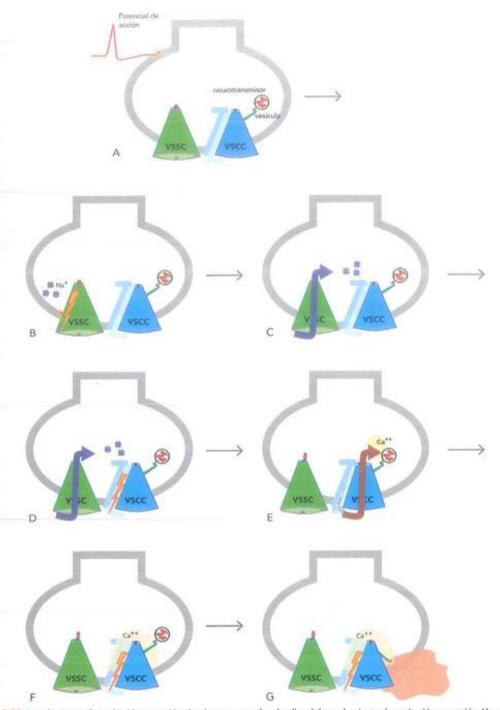


Figura 3-26 Acoplamiento de excitación-secreción. Aquí se muestran los detalles del acoplamiento de excitación-secreción. Un potencial de acción es codificado por la neurona y enviado al terminal axónico por medio de los canales de sodio sensibles a voltaje a lo largo del axón (A). El sodio liberado por esos canales desencadena la apertura de un canal de sodio sensible a voltaje en el terminal axónico (B), permitiendo que el sodio fluya dentro de la neurona presináptica (C). El flujo de sodio cambia la carga eléctrica del canal de calcio sensible a voltaje (D), haciendo que se abra y permitiendo que el calcio fluya (E). Conforme la concentración intraneuronal de calcio aumenta (F), la vesícula sináptica se acopla y se fusiona con la membrana presináptica, llevando a la fiberación de neurotransmisor (G).

Hasta aquí, tan solo aproximadamente la mitad de los fenómenos secuenciales de la neurotransmisión química han sido descritos. La otra mitad ocurre en la otra parte de la sinapsis. Es decir, la recepción del neurotransmisor liberado ahora ocurre en la neurona B (Figura 3-25), que puede preparar otro impulso nervioso en la neurona B. Todo este proceso -desde la generación de un impulso nervioso y su propagación por la neurona A hasta su terminal nervioso, pasando por el envío de neurotransmisión química a la neurona B, y finalmente la propagación de este segundo impulso nervioso por la neurona B se resume en la Figura 3-25. Los canales de sodio sensibles a voltaje en la neurona presináptica A propagan el impulso allí; después, los canales de calcio sensibles a voltaje en la neurona presináptica A liberan el neurotransmisor glutamato. Los canales iónicos regulados por ligando en las dendritas de la neurona postsináptica B reciben inmediatamente esta aferencia química y traducen de vuelta este mensaje químico en un impulso nervioso propagado en la neurona B por los canales de sodio sensibles a voltaje en esa neurona. También los canales iónicos regulados por ligando de la neurona postsináptica B traducen la señal química de glutamato en otro tipo de fenómeno eléctrico, llamado potenciación a largo plazo, para causar cambios en la función de la neurona B.

RESUMEN

Los canales iónicos y las enzimas son los objetivos clave de muchos fármacos psicotrópicos. Esto no sorprende, porque estos objetivos son reguladores fundamentales de la neurotransmisión química y de la cascada de transducción de señal.

Hay dos clases importantes de canales de iones: los canales iónicos regulados por ligandos y los canales iónicos sensibles a voltaje. La apertura de los canales iónicos regulados por ligandos está regulada por los neurotransmisores, mientras que la apertura de los canales de iones sensibles a voltaje se regula mediante la carga a lo largo de la membrana en la que residen. Los canales iónicos regulados por ligando son tanto canales iónicos como receptores. También se los suele denominar receptores ionotrópicos, así como receptores ligados a canales de iones. Una subclase de los canales iónicos regulados por ligando tiene una estructura pentamérica e incluye receptores GABA, receptores colinérgicos nicotínicos, receptores serotoninérgicos-3 y receptores de glicina. La otra subclase de canales iónicos regulados por ligando tiene una estructura tetramérica e integra muchos receptores de glutamato, incluyendo los subtipos AMPA, kainato y NMDA.

Los ligandos actúan en los canales iónicos regulados por ligando a lo largo de un espectro agonista, desde el agonista total hasta el agonista parcial, pasando por el antagonista y el agonista inverso. Los canales iónicos de compuerta asociados a ligandos pueden estar regulados no solo por neurotransmisores que actúan como agonistas sino también a través de moléculas que interactúan en otros sitios sobre el receptor, ya sea potenciando la acción de los neurotransmisores agonistas como moduladores alostéricos positivos (MAPs) o disminuyendo la acción de los neurotransmisores agonistas como moduladores alostéricos negativos (MANs). Además, estos receptores existen en numerosos estados: abiertos, en reposo, cerrados, inactivados o desensibilizados.

La segunda clase importante de canales de iones se denomina canales iónicos sensibles a voltaje o regulados por voltaje, ya que se abren y se cierran según los cambios de voltaje a lo largo de la membrana. Los canales relevantes de esta clase de interés en psicofarmacología son los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) y los canales de calcio sensibles a voltaje (CCDVs). Muchos anticonvulsivos se unen a diversos sitios en estos canales y pueden ejercer sus acciones anticonvulsivas por este mecanismo, así como sus acciones como estabilizadores del humor, como tratamientos para el dolor crónico, como ansiolíticos o como medicaciones para el sueño.

Psicosis, esquizofrenia y las redes de neurotransmisión de dopamina, serotonina y glutamato

Sintomas de la psicosis 77
Las tres principales hipótesis de la psicosis y sus redes de neurotransmisores 78
La hipótesis dopaminérgica clásica de la psicosis y la esquizofrenia 79

La red de neurotransmisores dopaminérgicos 79
La hipótesis dopaminérgica clásica de los síntomas
positivos de la psicosis: hipodopaminergia
mesolímbica 90

Corolario de la hipótesis dopaminérgica clásica de la esquizofrenia: hipodopaminergia mesocortical y sintomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia 95

La hipótesis glutamatérgica de la psicosis y la esquizofrenia 95

La red de neurotransmisores glutamatérgicos 96
La hipótesis de la hipofunción glutamatérgica NMDA
en la psicosis: neurotransmisión defectuosa de NMDA
en sinapsis de glutamato en las interneuronas GABA
del córtex prefrontal 105

La hipótesis serotoninérgica de la psicosis y la esquizofrenia 111

La red de neurotransmisores serotoninérgicos 113 La hipótesis de la hiperfunción de la serotonina en la psicosis 131

Resumen y conclusiones sobre la dopamina, NMDA y la neurotransmisión serotoninérgica en la psicosis 141

La esquizofrenia como trastorno psicótico prototípico 141

Más allá de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia 143

¿Cuál es la causa de la esquizofrenia? 148

Otras enfermedades psicóticas 156
Psicosis asociada a trastornos del humor, depresión psicótica, manía psicótica 157

Psicosis en la enfermedad de Parkinson 157
Psicosis asociada a demencia 157

Resumen 158

Resulta complicado definir el término psicosis y con frecuencia se usa de manera incorrecta, no solo en los medios de comunicación, sino desafortunadamente también entre los profesionales de la salud mental. El concepto de psicosis está rodeado de estigma y miedo, y a veces incluso se llega a utilizar el término pevorativo "loco" para psicosis. Este capítulo ofrece una descripción de los síntomas psicóticos y explora las principales teorías sobre cómo todas las formas de psicosis están relacionadas con los sistemas de neurotransmisores dopamina, serotonina y glutamato. Se trata de una visión general de los trastornos psicóticos específicos, con énfasis en la esquizofrenia, pero no es una enumeración de los criterios de diagnóstico de todos los trastornos en los que la psicosis es una característica definitoria o una característica asociada. Se recomienda al lector acudir a los textos habituales de referencia como el DSM (Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría) y la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades) para obtener esta información. Aunque aquí nos centramos en la esquizofrenia, en el Capítulo 5 veremos la psicosis como síndrome asociado a una gran variedad de enfermedades, todas susceptibles de ser tratadas con fármacos antipsicóticos.

SÍNTOMAS DE LA PSICOSIS

La psicosis es un síndrome -una mezcla de síntomasque puede estar asociado a diferentes trastornos psiquiátricos, pero sin considerarse un trastorno específico por sí mismo en las clasificaciones actuales como el DSM o la CIE. Como mínimo, la psicosis implica la presencia de delirios y alucinaciones. Los delirios son creencias fijas -a menudo extrañas- que tienen una base racional inadecuada y que no pueden cambiarse mediante argumentos racionales o pruebas en contrario. Las alucinaciones son experiencias perceptivas de cualquier modalidad sensorial -especialmente auditivaque se producen sin un estímulo externo real, pero que son vívidas y claras, como las percepciones normales, pero no están bajo control voluntario. Los delirios v las alucinaciones son las características distintivas de la psicosis y a menudo se denominan "síntomas positivos" de la psicosis. La psicosis también puede incluir otros síntomas como el habla desorganizada, el comportamiento desorganizado, las distorsiones de la realidad, y los llamados "síntomas negativos" de la psicosis, como la disminución de la expresión emocional y la disminución de la motivación.

La propia psicosis, como parte de esquizofrenia o de otra enfermedad, puede ser paranoide, desorganizada/excitada o depresiva. Las distorsiones perceptivas y las alteraciones psicomotoras pueden estar asociadas a cualquier tipo de psicosis. Las distorsiones perceptivas incluyen escuchar voces alucinatorias, escuchar voces que acusen, culpen o amenacen con castigo; ver visiones; referir alucinaciones táctiles, gustativas u olfativas; o afirmar que las cosas y personas conocidas parecen cambiadas. Las alteraciones psicomotoras pueden consistir en posturas peculiares, rígidas; signos claros de tensión; muecas inapropiadas; gestos repetitivos peculiares; hablar, murmurar o farfullar para sí mismo; o mirar alrededor como si se estuviese escuchando voces.

En la psicosis paranoide, el paciente puede presentar proyecciones paranoides, una actitud beligerante y hostil o grandiosa y expansiva. Las proyecciones paranoides incluyen preocupación por creencias delirantes; estar convencido de que la gente habla de uno; creer que uno está siendo objeto de persecución o conspiración; o creer que la gente o fuerzas externas pueden controlar las acciones propias. La actitud beligerante hostil consiste en la expresión verbal de sentimientos de hostilidad; expresión de una actitud de desdén; manifestación de hostilidad o actitud hosca; irritabilidad, con tendencia a culpar a otros de los problemas; expresión de resentimiento, quejas y búsqueda de responsabilidad en el otro, así como la expresión de desconfianza/sospecha. La grandiosidad expansiva consiste en la exhibición de una actitud de superioridad; la escucha de voces de halago o alabanza; creencia de posesión de poderes inusuales o de ser una personalidad reconocida o tener una misión divina.

En la psicosis desorganizada/excitada, hay desorganización conceptual, desorientación y excitación. La desorganización conceptual se caracteriza por dar respuestas que son irrelevantes o incoherentes, por la pérdida del hilo argumental, el empleo de neologismos o la repetición de ciertas frases o palabras. La desorientación es no saber dónde uno está, la estación del año, el año del calendario o la propia edad. La excitación es expresar sentimientos sin restricción alguna; se puede manifestar por un discurso acelerado, la exhibición de un estado anímico elevado o una actitud de superioridad; mediante la dramatización de los síntomas que presenta uno mismo; con un discurso en tono elevado o vociferante; mediante la exhibición de inquietud o intranquilidad y por un discurso excesivo. La excitación puede ser especialmente característica de manía o esquizofrenia.

La psicosis depresiva se caracteriza por retraso psicomotor, apatía y por la presencia de autocastigo con ansiedad y culpa. El retraso psicomotor y la apatia se manifiestan por enlentecimiento del discurso, indiferencia acerca del futuro de uno mismo, hiponimia o inmovilidad en la expresión facial, enlentecimiento de los movimientos, deficiencias de la memoria reciente, bloqueos del discurso, apatía hacia uno mismo o los problemas propios, aspecto desaliñado; discurso en tono bajo o susurrante y falta de contestación a preguntas. El autocastigo ansioso y culpa consiste en la tendencia a culparse o condenarse a uno mismo, presentar ansiedad ante temas concretos, expectación aprensiva de eventos futuros, actitud de menosprecio de uno mismo manifestada como humor depresivo, expresión de culpa o remordimientos, preocupación por ideas de suicidio, ideas no deseadas o miedos específicos y sentimientos de insignificancia o pecaminosos, normalmente detectados en la depresión psicótica.

En resumen, el término "psicosis" puede considerarse un conjunto de síntomas en los que la capacidad mental, la respuesta afectiva y la capacidad de reconocer la realidad, comunicarse y relacionarse con los demás se ve alterada. Esta exposición de agrupaciones de síntomas psicóticos no constituye los criterios diagnósticos para ningún trastorno psicótico. Es tan solo una descripción de varios tipos de síntomas que se pueden presentar en la psicosis para dar al lector una visión global de la naturaleza de las alteraciones del comportamiento asociadas a varios tipos de trastornos psicóticos.

LAS TRES PRINCIPALES HIPÓTESIS DE LA PSICOSIS Y SUS REDES DE NEUROTRANSMISORES

La hipótesis dopaminérgica (DA) de la psicosis es bien conocida y, de hecho, se ha convertido en un clásico y en una de las las ideas más arraigadas de la psicofarmacología. Sin embargo, la DA no es el único neurotransmisor vinculado con la psicosis. Cada vez hay más pruebas que implican tanto al glutamato como a la serotonina en la fisiopatología y el tratamiento de algunas formas de psicosis, no sólo la esquizofrenia, sino también las psicosis asociadas a la enfermedad de Parkinson, a varias formas de demencia y a numerosos fármacos psicotomiméticos. Por lo tanto, ahora hay tres sistemas principales de neurotransmisores hipotéticamente vinculados a la

Tabla 4-1 Los modelos farmacológicos relacionan los agonistas de los receptores de dopamina y serotonina y los antagonistas de los receptores de glutamato NMDA con los sintomas de la psicosis

	Psicoestimulantes (cocaína, anfetamina)	Anestésicos disociativos (FCP, ketamina)	Psicodélicos (LSD, psilocibina)
Mecanismo propuesto	Agonista de dopamina D ₂	Antagonista NMDA	Agonista de serotonina 5HT _{3A} (en menor grado de 5HT _{3C})
Tipo pral. de alucinaciones	Auditorio	Visual	Visual
Delirios más frecuentes asociados	Paranoides	Paranoides	Místicos
Lucidez	No	No	Sí

D., dopamina 2; FCP, fenciclidina NMDA, N metil D aspartato; LSD, dietilamida de ácido lisergico; SNT, 5-hidroxitriptamina (serotonina).

Tres vías de neurotransmisión relacionadas con la psicosis

Teoría dopaminérgica

Dopamina hiperactiva en los receptores D2 de la vía mesolímbica

Teoría glutamatérgica

Hipofunción de los receptores NMDA

Teoría serotoninérgica

Hiperfunción de los receptores 5HT2A en el córtex

Figura 4-1 Vías de neurotransmisión relacionadas con la psicosis. La psicosis se ha vinculado teóricamente a tres vías principales de neurotransmisión. La teoría dopaminérgica se centra en el concepto de receptores de dopamina 2 (D,) hiperactivos en la vía mesolimbica. La teoría glutamatérgica propone que los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) son hipoactivos en las sinapsis críticas del córtex prefrontal, lo que podría conducir a una hiperactividad en la vía mesolimbica de la dopamina. La teoría serotoninérgica postula que existe una hiperactividad de serotonina, especialmente en los receptores de serotonina 2A (5HT_{2A}) en el córtex, lo que también podría dar lugar a una hiperactividad en la vía dopaminérgica mesolímbica. Es probable que una o más de estas tres vías estén implicadas en el desarrollo de la psicosis.

psicosis (Figura 4-1 y Tabla 4-1). A continuación, se presenta un análisis de cada una de estas tres hipótesis, acompañado de una extensa presentación de las vias neuronales y los receptores de las tres redes de neurotransmisión de dopamina, glutamato y serotonina.

LA HIPÓTESIS CLÁSICA DE LA DOPAMINA EN LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

Si hubiéramos preguntado a cualquier clínico o investigador de la salud mental en los últimos 50 años qué neurotransmisor estaba relacionado con la psicosis, la respuesta rotunda habría sido la DA, y específicamente la hiperactividad de la DA en los receptores D2 DA en la vía mesolímbica. Esta llamada hipótesis dopaminérgica de la psicosis tiene sentido porque la liberación de DA por parte de la anfetamina provoca una psicosis paranoide similar a la de la esquizofrenia (véase la Tabla 4-1), y los fármacos que bloquean los receptores D2 de la DA han sido el pilar del tratamiento de prácticamente todas las formas de psicosis durante más de 50 años. Además, esta teoría de la DA ha demostrado ser tan sólida que algunos todavía asumen (erróneamente) que todos los síntomas positivos de la psicosis son causados por un exceso de

DA en la vía mesolímbica y que, por lo tanto, todos los tratamientos deben bloquear los receptores DA D₂ en esta vía. Sin embargo, resulta que hay mucho más que considerar en la psicosis que la DA mesolímbica, y mucho más en el tratamiento de la psicosis que los antagonistas D₂, como se verá en el Capítulo 5. Antes de revisar la hípótesis clásica y la actualizada de la DA, no sólo de la psicosis sino de los fármacos que la tratan, es importante entender completamente la neurotransmisión de la DA, por lo que comenzaremos con una discusión de los receptores de la DA y los circuitos cerebrales.

La red de neurotransmisión dopaminérgica

Para comprender el papel potencial de la dopamina en la esquizofrenia, repasaremos primero cómo se sintetiza, cómo se metaboliza y cómo se regula la dopamina, y también el papel de los receptores de dopamina y la localización en el cerebro de las principales vías dopaminérgicas.

Síntesis e inactivación de dopamina en las neuronas dopaminérgicas

Las neuronas dopaminérgicas utilizan la dopamina (DA) como neurotransmisor. Esta es sintetizada en los terminales nerviosos dopaminérgicos a partir del aminoácido tirosina, que es absorbido en la neurona desde el espacio extracelular y desde el torrente sanguíneo mediante una bomba de tirosina, o transportador (Figura 4-2). La tirosina es convertida en DA primero por la enzima tirosina hidroxilasa (TH),

Producción de dopamina

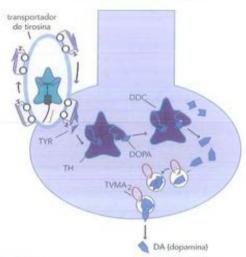


Figura 4-2 Síntesis de la dopamina. La tirosina (TYR), un precursor de la dopamina, es transportada al interior de los terminales nerviosos dopaminérgicos, via transportador de tirosina, y convertida en DOPA, mediante la enzima tirosina hidroxilasa (TH). La DOPA entonces es convertida en dopamina (DA) mediante la enzima DOPA decarboxilasa (DDC). Después de la síntesis, la dopamina es almacenada en vesículas sinápticas gracias al transportador vesícular de monoaminas (TVMA2) y allí permanece hasta que es liberada en la sinapsis durante la neurotransmisión.

que limita el caudal, y después por la enzima DOPA decarboxilasa (DDC) (Figura 4-2). La DA es entonces transportada al interior de las vesículas sinápticas por un transportador vesicular de monoaminas (TVMA2) y almacenada allí hasta que es usada en la neurotransmisión. El exceso de DA que escapa al almacenamiento en las vesículas sinápticas puede ser destruido dentro de la neurona mediante la enzima monoaminoxidasa (MAO) A o B (Figura 4-3A).

En el estriado y en otras regiones cerebrales, los terminales dopaminérgicos tienen un transportador presináptico (bomba de recaptación) denominado TDA, que es específico para la DA y que finaliza la acción sináptica de la DA devolviéndola al terminal nervioso presináptico; allí, es realmacenado en las vesículas sinápticas para su reutilización en otra neurotransmisión (Figura 4-3A). Los TDA son la vía principal de inactivación de DA en las sinapsis donde los TDA están presentes, con inactivación secundaria extracelular por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Los TDA no presentan una alta densidad en los terminales de los axones de todas las neuronas DA (Figura 4-3B). Por ejemplo, en la corteza prefrontal, las TDA son relativamente escasos y, por tanto, la DA se inactiva en estas sinapsis por otros mecanismos, principalmente COMT (Figura 4-3B). Cuando los TDA no están presentes, la DA también puede difundirse fuera de las sinapsis en las que se libera hasta que llega a una neurona vecina de noradrenalina (NE) y se enfrenta a sus transportadores de NE (NET) que entonces inactivan esta DA transportándola a las neuronas NE como un sustrato "falso" (Figura 4-3B).

Finalización de la acción de la dopamina

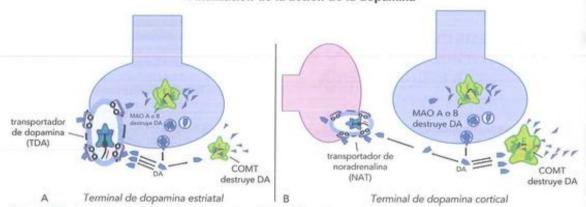


Figura 4-3 Finalización de la acción de la dopamina. La acción de la dopamina puede ser finalizada a través de múltiples mecanismos. (A) La dopamina puede ser transportada fuera de la hendidura sináptica y de vuelta al interior de la neurona presináptica por medio del transportador de dopamina (TDA), donde puede ser realmacenada para un futuro uso. Alternativamente, la dopamina puede ser destruida en el espacio extracelular por la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). Otras enzimas que pueden destruir la dopamina son la monoaminoxidasa A (MAO-A) y la monoaminoxidasa B (MAO-B), que están presentes en la mitocondria dentro de la neurona presináptica y en otras células como las de la glía. (B) En el córtex prefrontal, los TDA son relativamente escasos; por tanto, el método predominante de inactivación de la dopamina es a través de la COMT extracelularmente. La dopamina también puede difundirse fuera de las sinapsis y ser captada por el transportador de noradrenalina (NAT) en las neuronas adyacentes.

Receptores de dopamina

Los receptores de dopamina regulan la neurotransmisión dopaminérgica (Figura 4-4). El transportador de DA (TDA) y el transportador vesicular TVMA2 son ambos tipos de receptores. Existe toda una batería de receptores dopaminérgicos adicionales, incluidos al menos cinco subtipos farmacológicos y varias isoformas moleculares más (Figura 4-4). Actualmente, los receptores DA se

dividen en dos grupos. El primer grupo es el de los receptores tipo D₁, que incluye los receptores D₁ y D₅. Los receptores tipo D₁ son excitatorios y están vinculados positivamente a la adenilato ciclasa (Figura 4-4, izquierda). El segundo grupo son los receptores tipo D₂, que incluyen los receptores D₂, D₃ y D₄. Los receptores tipo D₂ son inhibidores y están vinculados negativamente a la adenilato ciclasa (Figura 4-4, derecha). Por lo tanto,

Receptores postsinápticos de dopamina



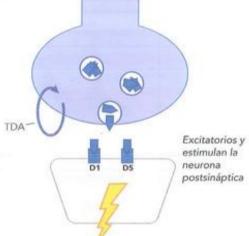








Receptores tipo D1



Receptores tipo D2

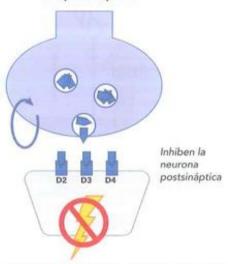
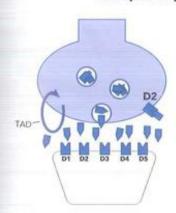


Figura 4-4 Receptores dopaminérgicos postsinápticos. Existen dos grupos de receptores dopaminérgicos postsinápticos. Los receptores tipo D₁, que incluyen los receptores D₂ y D₃, son excitatorios y por tanto estimulan la neurona postsináptica. Los receptores tipo D₃, que incluyen los receptores D₃, D₄ y D₃, son inhibitorios y, por tanto, inhiben la neurona postsináptica.

Receptores presinápticos de dopamina



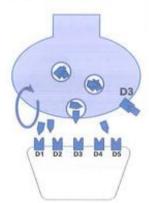


Figura 4-5 Receptores presinápticos de dopamina. Los receptores de dopamina 2 y 3 también se sitúan presinápticamente, donde, debido a sus acciones inhibitorias, actúan como autorreceptores para inhibir una mayor liberación de dopamina. El autorreceptor D₂ es menos sensible a la dopamina que el autorreceptor D₃ y, por tanto, necesita una mayor concentración de dopamina sináptica para que el autorreceptor D₂ se active (izquierda) que para que se active el autorreceptor D₃ (derecha).

el neurotransmisor DA puede ser excitador o inhibidor, dependiendo del subtipo de receptor DA a los que se une.

Los cinco receptores DA pueden localizarse postsinápticamente (Figura 4-4), pero los receptores D₂ y D₃ también pueden ser presinápticos, donde, debido a sus acciones inhibidoras actúan como autorreceptores para inhibir la liberación de DA (Figura 4-5). Obsérvese en la Figura 4-5 que se ha acumulado más DA en

la sinapsis con un autorreceptor presináptico D, presináptica D, (a la izquierda) que en la sinapsis con un autorreceptor presináptico D, (a la derecha). Esto se debe a que el receptor D, es más sensible a la DA por lo que se necesita una menor concentración de DA sináptica para activar el receptor D, y desactivar la liberación de DA en comparación con las neuronas que tienen el receptor presináptico D,. Los receptores

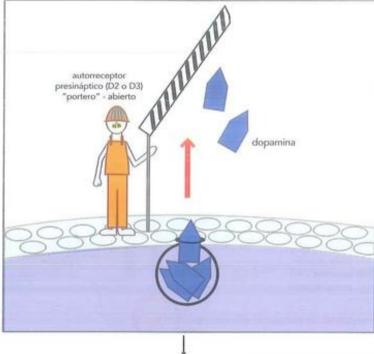
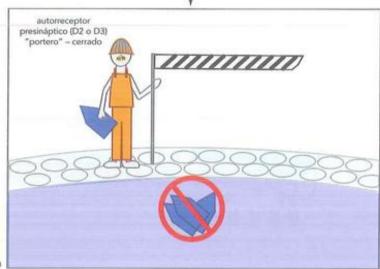


Figura 4-6 Autorreceptores de dopamina presinápticos. Los autorreceptores presinápticos D₂ y D₃ son "porteros" para la dopamina. (A) Cuando los autorreceptores de dopamina no están unidos por dopamina (no hay dopamina en la mano del portero), la puerta molecular está abierta y permite la liberación de dopamina. (B) Cuando la dopamina se une al autorreceptor de dopamina (ahora el portero tiene dopamina en su mano), la puerta molecular se cierra e impide que la dopamina se libere.



D/D, presinápticos actúan de esta manera como
"porteros", permitiendo la liberación de DA cuando no
están ocupados por DA (Figura 4-8A) o inhibiendo la
liberación de DA cuando la DA se acumula en la sinapsis
y ocupa el autorreceptor presináptico (Figura 4-8B).
Estos receptores están localizados en el terminal axónico
(Figura 4-7) o en el otro extremo de la neurona en el
área somatodendrítica (Figura 4-8). En ambos casos, se
consideran presinápticos y la ocupación de los receptores
D2 o D3 proporciona un fenómeno de retroalimentación
negativo, o de freno, en la liberación de dopamina desde
la neurona dopaminérgica (Figuras 4-7B y 4-8B).

Por lo tanto, las neuronas DA pueden ser reguladas de manera muy diferente dependiendo de qué receptores DA estén presentes. Esto se ejemplifica no sólo en las sinapsis con autorreceptores presinápticos D₃, cuya liberación de DA se regula de manera diferente

a las sinapsis con autorreceptores presinápticos D, (Figura 4-5), sino también al comparar las neuronas DA mesocorticales con las neuronas mesolímbicas y nigroestriatales (mesoestriatales) entre si (Figura 4-9). Las neuronas DA mesocorticales que surgen del área tegmental ventral (ATV) en el tronco encefálico y se proyectan a la corteza prefrontal tienen autorreceptores D, o D, en sus cuerpos celulares en el ATV, pero sólo hay escasos receptores D/D, en la corteza prefrontal pre o postsináptica (Figura 4-9A). Sin autorreceptores en los terminales de los axones en la corteza prefrontal, la liberación de DA no se cierra por este mecanismo y por lo tanto es más libre para difundirse lejos de la sinapsis donde se libera, tal como se representa con la gran nube azul de DA. Además, como ya se ha mencionado, las neuronas DA mesocorticales tienen pocos TDA, si acaso alguno, en sus terminales nerviosos presinápticos

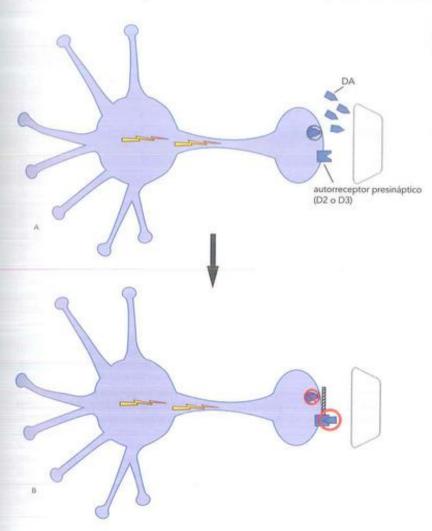


Figura 4-7 Autorreceptores dopaminérgicos presinápticos. Los autorreceptores D₂ y D₃ presinápticos pueden localizarse en el terminal axónico, como se muestra aquí. Cuando la dopamina se acumula en la sinapsis (A), está disponible para unirse al autorreceptor, que entonces inhibe la la liberación de dopamina (B).

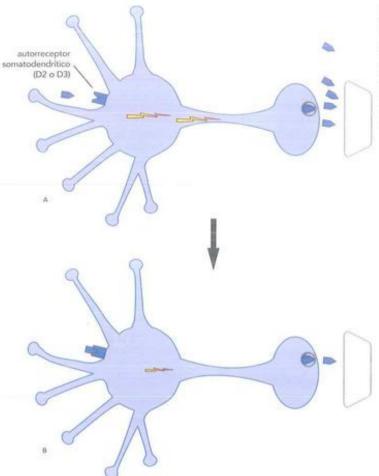


Figura 4-8 Autorreceptores dopaminérgicos somatodendriticos. Los autorreceptores D₂ y D₃ también pueden localizarse en la zona somatodendritica, como se muestra aquí. Cuando la dopamina se une al receptor aquí, cierra el flujo de impulsos en la neurona dopaminérgica (véase la pérdida de rayos en la neurona en B); y esto detiene la liberación de la liberación de dopamina.

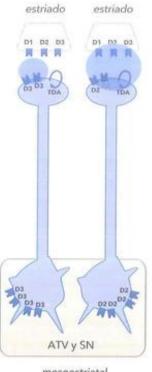
en la corteza prefrontal. Sin TDA que devuelvan la DA sináptica a la neurona presináptica, o sin autorreceptores presinápticos D,/D, para desactivar la liberación de DA a medida que se acumula la DA sináptica, esto permite un mayor radio de difusión de la DA lejos de los terminales presinápticos (Figura 4-9A) en comparación con los terminales que tienen TDA y los autorreceptores D./D. presentes (Figura 4-9B -nótese el tamaño de las nubes azules en estas figuras). Esto es algo positivo quizás, ya que el receptor postsináptico predominante en la corteza prefrontal es el receptor D, y el receptor D, es el menos sensible a la DA y, por tanto, requiere una mayor concentración de DA para activarse en comparación con los receptores D, o D,. Una mayor difusión de la DA significa también la posibilidad de una neurotransmisión de volumen (véase el capítulo 1 y las Figuras 1-6 y 1-7), de modo que la DA de un terminal presináptico puede comunicarse con los receptores D, en cualquier parte dentro de su radio de difusión en la corteza prefrontal

y más allá de la sinapsis en la que fue liberada. Por otro lado, las neuronas DA mesoestriatales tienen receptores presinápticos D₂ o D₃, no sólo en los cuerpos celulares en el ATV y la sustancia negra, sino también en terminales nerviosos presinápticos y sitios postsinápticos en el estriado (Figura 4-9B). Además, los TDA están presentes en terminales nerviosos presinápticos en el estriado de estas neuronas DA. Como se ha mencionado, las neuronas con autorreceptores D₂ tienen un radio de difusión más amplio en comparación con las que tienen D₃, lo que proporciona un abanico de posibilidades para la regulación de la liberación de DA en el estriado (Figura 4-9B).

Vías dopaminérgicas clásicas y principales regiones cerebrales

En la Figura 4-10 se muestran las cinco vías dopaminérgicas: vía tuberoinfundibular, una vía DA talámica, vía nigroestriatal, y, fundamentales para la hipótesis dopaminérgica, vía mesocortical y vía





mesoestriatal (mesolímbicas y nigroestriatales)

Figura 4-9 Neuronas mesocorticales vs. mesoestriatales. (A) Las neuronas mesocorticales se proyectan desde el área tegmental ventral (ATV) al córtex prefrontal (CPF). En el ATV, la liberación de dopamina está regulada por los autorreceptores D₂ y D₃ somatodendríticos. Sin embargo, en el CPF hay pocos autorreceptores presinápticos D₂ o D₃ para inhibit la liberación de dopamina, así como pocos transportadores de dopamina (TDA) para eliminar la dopamina de la sinapsis. Por lo tanto, la dopamina puede difundirse más libremente fuera de la sinapsis (indicado por la gran nube azul). A nivel postsináptico, el receptor de dopamina predominante es el D₁, que es excitatorio. (B) La liberación de dopamina de las neuronas mesolimbicas (que se proyecta desde el ATV al estriado) está regulada por los autorreceptores D₃ somatodendríticos en el ATV y por los autorreceptores D₃ presinápticos y TDA en el estriado (izquierda). La liberación de dopamina de las neuronas nigroestriatales (que se proyectan desde la substantía nigra [SN] al estriado) está regulada por autorreceptores D₃ somatodendríticos en la SN y por autorreceptores D₃ presinápticos y TDA en el estriado (derecha). Los autorreceptores D₃ son menos sensibles a la dopamina que los autorreceptores D₃, lo que permite un radio de difusión más amplio (indicado por los tamaños comparativos de las nubes azules). A nivel postsináptico, los receptores D₁, D₂ y D₃ están presentes en el estriado.

mesolímbica. Los avances en neurociencia proponen algunas formas más recientes y sofisticadas para ver estas vías en la esquizofrenia, pero primero examinaremos el enfoque clásico.

Via dopaminérgica tuberoinfundibular

Las neuronas dopaminérgicas que se proyectan desde el hipotálamo a la hipófisis anterior forman parte de la vía dopaminérgica tuberoinfundibular (Figura 4-11). Normalmente, estas neuronas están activas e inhiben la liberación de prolactina. En el posparto, sin embargo, la actividad de estas neuronas dopaminérgicas disminuye. Los niveles de prolactina se elevan de esta manera durante la lactancia permitiendo que esta pueda desarrollarse. Si el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares

es interrumpido por lesiones o por la acción de fármacos, los niveles de prolactina también pueden aumentar. La elevación de los niveles de prolactina se asocia a galactorrea (secreción mamaria), amenorrea (pérdida de la ovulación y de la menstruación) y posiblemente a otros problemas, como disfunción sexual. Estos problemas también pueden ocurrir al recibir tratamiento con los numerosos fármacos antipsicóticos que bloquean los receptores D₂, como veremos en el Capítulo 5. En la esquizofrenia no tratada, el funcionamiento de la vía tuberoinfundibular puede estar relativamente bien preservada (Figura 4-11).

Vía dopaminérgica talámica

Recientemente, ha sido descrita una vía dopaminérgica que inerva el tálamo en primates. Se origina en múltiples

Vías dopaminérgicas clásicas y principales regiones cerebrales

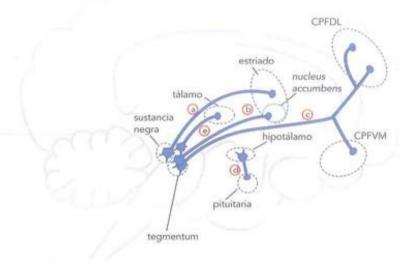


Figura 4-10 Las cinco vías dopaminérgicas del cerebro. (a) La vía dopaminérgica nigroestriatal, que se proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales o estriado, es parte del sistema nervioso extrapiramidal y controla funciones motoras y movimiento. (b) La vía dopaminérgica mesolímbica se proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo al nucleus accumbens, una parte del sistema límbico del cerebro que se cree que gestiona múltiples funciones como las sensaciones placenteras, la potente euforia de las drogas de abuso así como la producción de delirios y alucinaciones en la psicosis. (c) Una vía relacionada con la vía dopaminérgica mesolímbica es la vía dopaminérgica mesocortical. Esta se proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo a áreas del córtex prefrontal, donde puede desarrollar un papel importante en la producción de síntomas cognitivos (córtex prefrontal dorsolateral) y de síntomas afectivos (córtex prefrontal ventromedial) en la esquizofrenia. (d) La cuarta vía dopaminérgica de interés, la vía dopaminérgica tuberoinfundibular, se proyecta desde el hipotálamo a la glándula hipofisiaria anterior y controla la secreción de prolactina. (e) La quinta vía dopaminérgica surge de múltiples sitios, como la sustancia gris periacueductal, el mesencéfalo ventral, de núcleos hipotálámicos y del núcleo parabraquial lateral y desde estos, se proyecta al tálamo. Su función no se conoce bien en la actualidad.

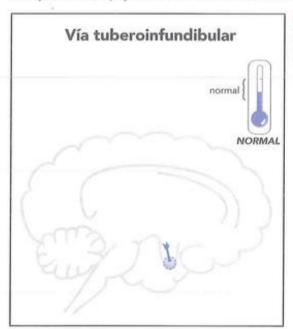


Figura 4-11 Via dopaminérgica tuberoinfundibular. La vía dopaminérgica tuberoinfundibular, del hipotálamo a la hipófisis anterior, regula la secreción de prolactina a la circulación. La dopamina inhibe la secreción de prolactina. En la esquizofrenia no tratada, se considera que la activación de esta vía es "normal".

4

sitios, incluyendo la sustancia gris periacueductal, el mesencéfalo ventral, diversos núcleos hipotalámicos y el núcleo parabraquial lateral (Figura 4-10). Su función está todavía en investigación pero puede estar relacionada con el sueño y los mecanismos de mantenimiento de la vigilia, distribuyendo información a través del tálamo al córtex y otras estructuras cerebrales. Actualmente, no hay evidencia de un funcionamiento anormal de esta vía dopaminérgica en la esquizofrenia.

Via nigroestriatal de la dopamina

Otra vía DA clave es la vía DA nigroestriatal que se proyecta desde los cuerpos celulares de la DA en la sustancia negra del tallo cerebral a través de axones que terminan en el estriado (Figura 4-12). Clásicamente, la vía DA nigroestriada se ha considerado parte del sistema nervioso extrapiramidal, y que controla los movimientos motores a través de sus conexiones con el tálamo y el córtex en circuitos o bucles córticoestriado-tálamo-corticales (CETC) (Figura 4-13A). Un modelo anatómico más sofisticado de cómo la DA regula los circuitos CETC y los movimientos motores

Vía dopaminérgica nigroestriatal

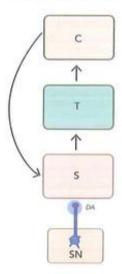
normal

NORMAL

Figura 4-12 Vía dopaminérgica nigroestriatal. La vía dopaminérgica nigroestriatal se proyecta desde la sustancia negra a los ganglios basales o estriado. Es parte del sistema nervioso extrapiramidal y juega un papel clave en la regulación de los movimientos. Cuando existe déficit de dopamina se puede producir parkinsonismo, con temblores, rigidez y acinesia/bradicinesia. Cuando hay exceso de DA, se producen movimientos hipercinéticos, como tics o discinesias. En la esquizofrenia no tratada, se considera que la actividad en esta vía es "normal".

en el estriado se muestra en las Figuras 4-13B a 4-13F como vías dopaminérgicas "directas" e "indirectas". La directa (mostrada en la Figura 4-13B a la izquierda y en las Figuras 4-13C y 4-13E) está poblada con receptores de dopamina D. que son excitatorios (Figura 4-13E: véase también la Figura 4-4, izquierda) y se provecta directamente desde el estriado al globo pálido interno para estimular los movimientos movimientos (vía "adelante") (Figura 4-13C). La llamada via indirecta (mostrada en la Figura 4-13B a la derecha y en las Figuras 4-13D y 4-13F) está poblada de receptores de dopamina D, que son inhibidores (Figura 4-13F; véase también la Figura 4-4, derecha) v se provecta indirectamente al globo pálido interno a través del globo pálido externo y el núcleo subtalámico. Normalmente, esta vía bloquea los movimientos motores (vía "pare") (véase la Figura 4-13D). La dopamina inhibe esta acción en los receptores D2 de la vía indirecta (Figura 4-13F) y esto dice "no te pares" a la vía de la parada, o "sigue adelante". La conclusión es que la dopamina estimula los movimientos motores tanto en la vía directa como en la indirecta. La sincronización de las proyecciones de estas vías se cree que conduce a una ejecución fluida de los movimientos motores.

Circuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CETC)



- C = córtex T = tálamo
- S = estriado
- SN = sustancia negra

Figura 4-13A Círcuito córtico-estriado-tálamo-cortical (CETC). En términos elementales, se considera que la via dopaminérgica nigroestriatal controla los movimientos motores a través de sus conexiones con el tálamo y el córtex en un circuito denominado córtico-estriado-tálamo-cortical.

Regulación dopaminérgica de las vías directas (D1) e indirectas (D2): Señales de "adelante" y "pare" para el movimiento motor

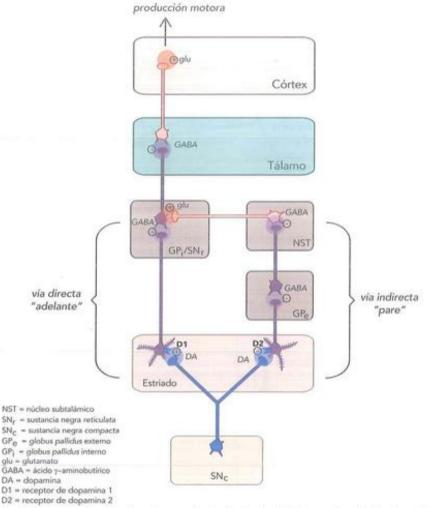


Figura 4-13B Vías directas e Indirectas de la dopamina para el control motor. La vía directa para la regulación dopaminérgica de los movimientos motores (izquierda) se proyecta desde el estriado hasta el globus pallidus interno y da lugar a la estimulación del movimiento. La vía indirecta de regulación de los movimientos motores por la dopamina (derecha) se proyecta al globus pallidus interno a través del globus pallidus externo y los núcleos subtalámicos. Esta vía está poblada de receptores D₂ inhibitorios y normalmente bloquea los movimientos motores.

Aunque en este momento no hay pruebas de un funcionamiento anormal de esta vía dopaminérgica en la esquizofrenia (Figuras 4-12 y 4-13), las deficiencias de DA en estas vías motoras causan trastornos del movimiento incluyendo la enfermedad de Parkinson, caracterizada por rigidez, acinesia/bradicinesia (es decir,

falta de movimiento o ralentización de movimiento) y temblores. La deficiencia de DA en el estriado puede estar hipotéticamente implicada en el mecanismo que produce la acatisia (un tipo de inquietud) y la distonía (movimientos de torsión, especialmente de la cara y cuello). Estos mismos tra

un en de

COL

lac

La

mo

Via directa ("adelante") activada

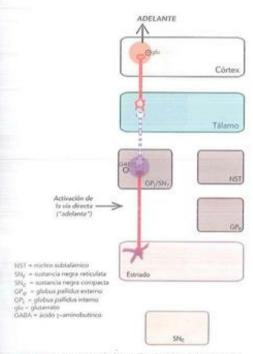
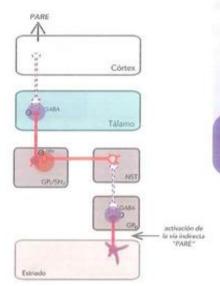


Figura 4-13C Activación de la vía directa ("adelante") de la dopamina. Se activa una neurona del ácido γ-aminobutírico (GABA) que se proyecta desde el cuerpo estriado hasta el globus pallidus interno. El GABA liberado inhibe la actividad de otra neurona GABAérgica que se proyecta al tálamo. En ausencia de liberación de GABA en el tálamo, una neurona glutamatérgica se activa y libera glutamato en el córtex, estimulando el movimiento.

trastornos del movimiento pueden ser reproducidos por fármacos que bloquean los receptores D₂ en esta vía, causando parkinsonismo inducido por fármacos (a veces llamado por su nombre más conocido pero mucho menos preciso, síntomas extrapiramidales o SEP). Esto se analiza con más detalle en el Capítulo 5 sobre los fármacos para el tratamiento de la psicosis.

No sólo una actividad demasiado escasa de la DA puede causar trastornos del movimiento, sino también un exceso. Así, se cree que la hiperactividad de la DA en la vía nigroestriatal podría ser la causa de fondo de diversos trastornos del movimiento hipercinético, como corea, discinesias y tics (en enfermedades como la de Huntington, el síndrome de Tourette y otros). La estimulación crónica de los receptores D₂ en la vía nigroestriatal mediante el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa es la base de la aparición de movimientos hipercinéticos y discinéticos anormales

Via indirecta ("pare") activada



IEST - nucleo substitueco
SR_V = sustencia negra neticulata
SR_V = sustencia negra compacta
OP_C = globus pallicius entamo
OP_I = globus pallicius enteno
OP_I = globus pallicius enteno
OP_I = globus pallicius enteno

Figura 4-13D Activación de la via indirecta ("pare") de la dopamina. Se activa una neurona del ácido γ-aminobutírico (GABA) que se proyecta desde el estriado al globus pallidus externo. El GABA liberado inhibe la actividad de otra neurona GABAérgica que se proyecta al núcleo subtalámico (NST). En ausencia de liberación de GABA en el NST, se activa una neurona glutamatérgica y libera glutamato en el globus pallidus interno que, a su vez, estimula a una neurona GABAérgica para que libere GABA en el tálamo. El GABA se une entonces a una neurona glutamatérgica, inhibiendo la liberación de glutamato en el córtex e inhibiendo inhibiendo el movimiento.

(llamados disquinesias inducidas por levodopa o DIL). El bloqueo crónico de estos mismos receptores D₂ en la vía nigroestriatal, se cree que causa otro trastorno del movimiento hipercinético conocido como discinesia tardía. La discinesia tardía y su tratamiento se tratan con más detalle en el Capítulo 5 sobre los fármacos para la psicosis.

La via dopaminérgica mesolimbica

La vía dopaminérgica mesolímbica se proyecta desde cuerpos celulares localizados en el área tegmental ventral troncoencefálica (mesencéfalo) a los terminales axónicos de ciertas áreas límbicas del cerebro, como es el nucleus accumbens en el estriado ventral (mesolímbico) (Figura 4-10 y 4-14 A-D). Se cree que la liberación de DA desde esta vía tiene un importante papel en diversos

Estimulación D1 de la vía directa ("adelante")

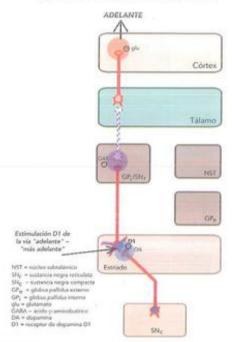


Figura 4-13E Estimulación del receptor de dopamina 1 en la vía "adelante". La dopamina liberada desde la vía nigroestriatal se une a receptores D₁ postsinápticos en una neurona de ácido γ-aminobutírico (GABA) que se proyecta al globus pallidus interno. Esto provoca la activación fásica de la vía directa (ir), esencialmente diciéndole que siga "más adelante".

comportamientos emocionales normales, incluida la motivación, el placer y la recompensa (Figura 4-14A). Aunque esto puede resultar excesivamente simplificado, la vía dopaminérgica mesolímbica puede ser, de hecho. la vía final común de toda recompensa y refuerzo, incluyendo no sólo la recompensa normal (como el placer de una buena comida, un orgasmo o escuchar música) (Figura 4-14A), sino también las emociones experimentadas cuando las recompensas son demasiado altas (Figuras 4-14B y C) o demasiado bajas (Figura 4-14D). Demasiada DA en esta vía se cree que causa los síntomas positivos de la psicosis (Figura 4-14C), así como la recompensa artificial (el "subidón" inducido por la droga) (Figura 4-14B) (véase también la discusión sobre las sustancias de abuso en el Capítulo 13). Por otro lado una cantidad insuficiente de DA en esta vía provoca, hipotéticamente, los síntomas de anhedonia, apatía y falta de energía que se observan en condiciones como la depresión unipolar y bipolar y en los síntomas negativos de la esquizofrenia (Figura 4-14D).

Inhibición D2 de la via indirecta ("stop")

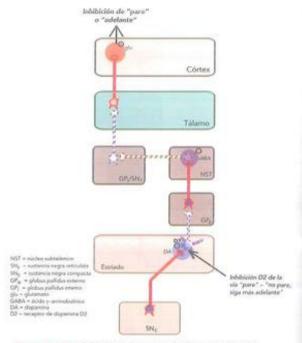
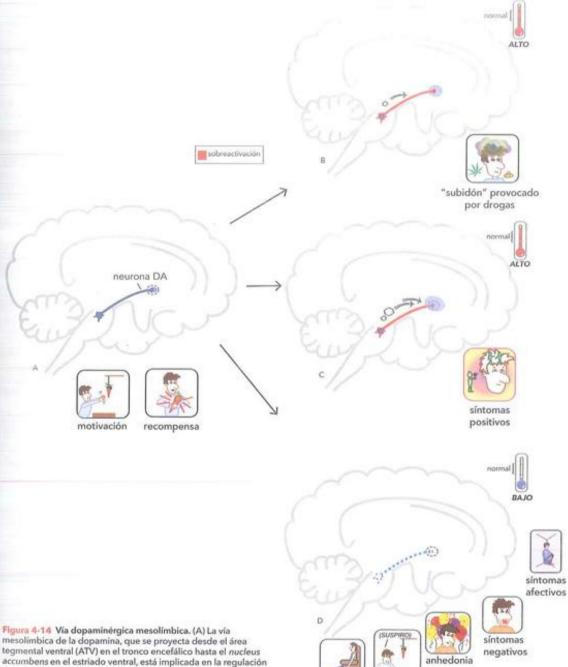


Figura 4-13F Inhibición del receptor de dopamina 2 en la vía "pare". La dopamina liberada por la vía nigroestriatal se une a receptores D₂ postsinápticos en una neurona de ácido γ-aminobutirico (GABA) que se proyecta al globus pallidus externo. Este provoca la inhibición de la vía indirecta ("pare"), diciéndole en cambio "adelante".

La hipótesis dopaminérgica clásica en los síntomas positivos de la psicosis: hiperdopaminergia mesolímbica

Como se mencionó anteriormente, la hiperactividad de esta vía mesolímbica ("hiperdopaminergia") hipotéticamente explica los síntomas psicóticos positivos (es decir, delirios y alucinaciones) como una vía final común para la psicosis, tanto si esos síntomas forman parte de la enfermedad de la esquizofrenia, de la psicosis inducida por drogas o si los síntomas psicóticos positivos acompañan a la manía, depresión, enfermedad de Parkinson o demencia. La hiperactividad de las neuronas DA mesolímbicas también puede desempeñar un papel en la causa de síntomas impulsivos, agitados, agresivos y hostiles en cualquiera de las enfermedades asociadas a los síntomas positivos de la psicosis (Figura 4-15). Aunque la hiperactividad de las DA mesolímbicas puede ser una consecuencia farmacológica directa de psicoestimulantes como la cocaína y la metanfetamina, la hiperactividad mesolímbica de la DA en la psicosis asociada a la

Vía mesolímbica clásica



apatía

falta de energía

Figura 4-14 Via dopaminérgica mesolimbica. (A) La vía mesolimbica de la dopamina, que se proyecta desde el área tegmental ventral (ATV) en el tronco encefálico hasta el nucleus accumbens en el estriado ventral, está implicada en la regulación de la motivación y la recompensa. Clásicamente, la hiperactividad de esta vía está asociada a los "subidones" inducidos por las drogas (B) y se cree que los síntomas positivos de la psicosis (C), mientras que la hipoactividad se asocia a los síntomas de anhedonia, apatía y falta de energía, así como con los síntomas negativos de la esquizofrenia (D).

Hipótesis dopaminérgica mesolímbica de los síntomas positivos de la esquizofrenia

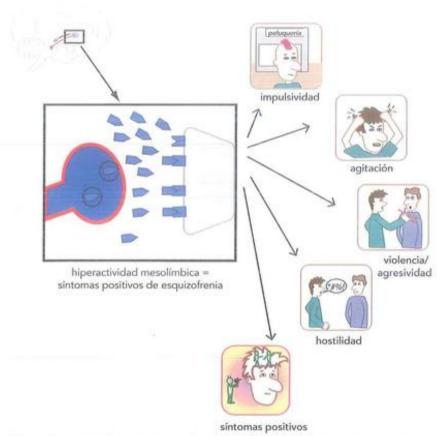


Figura 4-15 Hipótesis dopaminérgica mesolímbica. La hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas en la vía dopaminérgica mesolímbica teóricamente da lugar a sintomas positivos de la psicosis tales como delirios y alucinaciones. La sobreactividad mesolímbica también puede estar asociada a impulsividad, agitación, violencia/agresividad y hostilidad.

esquizofrenia, la manía, la depresión, la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer y otras demencias puede ser la consecuencia indirecta de una desregulación en los circuitos prefrontales y sus neuronas glutamatérgicas y serotoninérgicas, así como de las neuronas dopaminérgicas. Estos circuitos cerebrales se analizan en detalle en las siguientes secciones sobre el glutamato y la serotonina.

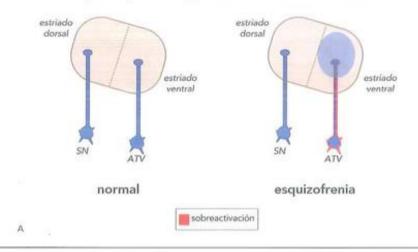
Nuevos avances en la hipótesis dopaminérgica de los sintomas positivos de la psicosis en la esquizofrenia Clásicamente, las proyecciones de DA desde la substantia nigra al estriado dorsal (Figura 4-12) se han considerado como que regulan los movimientos motores y que están en paralelo a las vías que van de la ATV al estriado ventral (nucleus accumbens) que regulan las emociones (Figura 4-14A). Una noción simplista es que hay un

estriado dorsal o "superior dorsal o "superior" para los movimientos motores (el "estriado de los neurólogos") y un estriado ventral o "inferior" para las emociones (el "estriado de los psiquiatras") (Figura 4-16A). Estos conceptos proceden en gran medida de estudios anatómicos y farmacológicos en roedores combinados con estudios farmacológicos en humanos. Aunque de forma heurística, los resultados recientes de estudios de neuroimagen en humanos muestran que la idea de vías separadas y exclusivas donde las diferencias anatómicas se correlacionan con la función (motora vs. emocional) necesitaria ser modificada. Es decir, la neuroimagen de la actividad de la DA en el estriado de pacientes vivos y no medicados con esquizofrenia no muestra la esperada hiperdopaminergia únicamente en el estriado ventral. En cambio, la hiperdopaminergia puede estar especialmente presente en una parte intermedia del

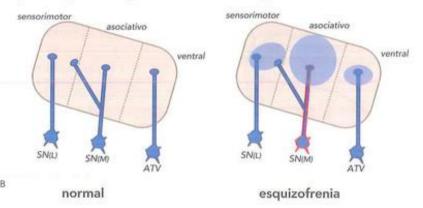
estriado llamada estriado asociativo, que recibe entradas de la substantia nigra pero no del ATV (Figura 4-16B). Estos avances sugieren una formulación más sofisticada de las vias DA para comprender la hiperdopaminergia de la esquizofrenia. Es decir, la hiperdopaminergia en las proyecciones no sólo del ATV, sino especialmente de la substantia nigra medial y lateral, puede ser importante

para la mediación de los síntomas positivos de la esquizofrenia (Figura 4-16B). Estos hallazgos indican un notable desarrollo de la idea de las vías del estriado dorsal y nigroestriado como si tuvieran componentes tanto emocionales como motores. Las compulsiones y los hábitos también están teóricamente localizados en el estriado dorsal (discutido en el Capítulo 13). Por lo

Hiperdopaminergia mesolímbica clásica



Nuevo concepto: Hiperdopaminergia del centro integrador mesostriatal



SN(L) sustancia negra lateral SN(M) sustancia negra medial ATV área tegmental ventral

Figura 4-16 Hiperdopaminergia del centro integrador mesostriatal. (A) Una interpretación clásica del funcionamiento estriatal ha sido que el estriado dorsal regula el movimiento motor y el estriado ventral regula las emociones, asociándose la hiperactividad de la dopamina en el estriado ventral con los sintomas positivos de la esquizofrenia. (B) Los datos de neuroimagen en pacientes no medicados con esquizofrenia sugieren que la actividad dopaminérgica puede no estar alterada en el estriado ventral, sino hiperactiva en una parte intermedia del estriado llamada estriado asociativo, que recibe información de la substantia nigra en lugar del área tegmental ventral (ATV). En lugar de una separación de las proyecciones nigroestriatales y mesolímbicas, una mejor definición puede ser la de una vía mesostriatal.

Vía mesocortical al CPFDL

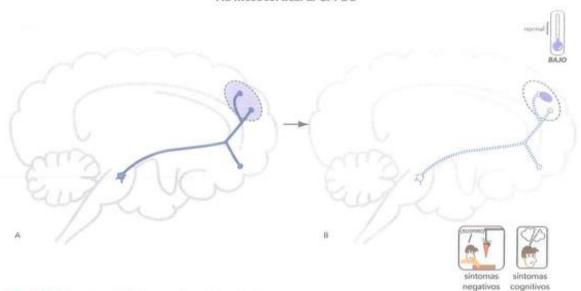


Figura 4-17 Vía mesocortical al córtex prefrontal dorsolateral. La vía mesocortical dopaminérgica se proyecta desde el área tegmental ventral (ATV) hasta el córtex prefrontal. Las proyecciones específicas al CPFDL se asocian con el funcionamiento cognitivo y ejecutivo (A), y se cree que la hipoactividad de esta vía está implicada en los síntomas cognitivos y algunos síntomas negativos de la esquizofrenia (B).

Vía mesocortical clásica al CPFVM

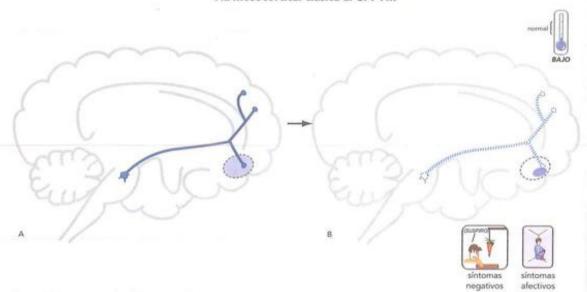


Figura 4-18 Vía mesocortical al córtex prefrontal ventromedial. La vía dopaminérgica mesocortical se proyecta desde el área tegmental ventral (ATV) córtex prefrontal. Las proyecciones específicas al CPFVM están asociadas con las emociones y el afecto (A), y se cree que la hipoactividad de esta vía está relacionada con los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia (B).

tanto, es posible que el estriado dorsal no sea únicamente "motor" y sólo el "estriado de los neurólogos"... También puede tener un papel importante en la regulación emocional. La conclusión es que en lugar de pensar en las proyecciones del mesencéfalo al estriado como vías paralelas con funciones separadas y distintas (como en

Hipótesis dopaminérgica mesocortical clásica de los síntomas negativos, cognitivos y afectivos en la esquizofrenia

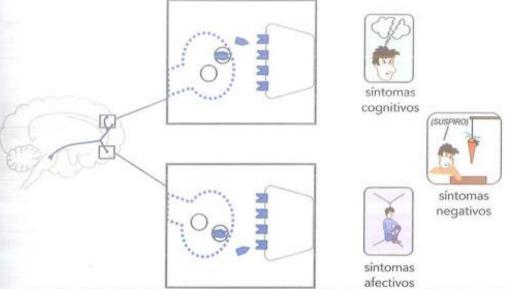


Figura 4-19 Hipótesis dopaminérgica mesocortical. En teoría, la hipoactividad de las neuronas dopaminérgicas en la vía dopaminérgica mesocortical interviene en los sintomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia.

la Figura 4-16A), la nueva noción de la neuroimagen es que el complejo ATV-substantia nigra es más bien un eje integrador y sus vías pueden considerarse como mesoestriatales en lugar de nigroestriatales/mesolímbicas (Figura 4-16B). La hiperdopaminergia de la esquizofrenia en este sentido es mesoestriatal en lugar de puramente mesolímbica.

Corolario de la hipótesis dopaminérgica clásica de la esquizofrenia: hipodopaminergia mesocortical y síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia

Otra vía DA que también surge de los cuerpos celulares en el ATV, pero que se proyecta a zonas del córtex prefrontal se conoce como la vía DA mesocortical (Figuras 4-17 a 4-19). Las ramas de esta vía en el córtex prefrontal dorsolateral se supone que regulan la cognición y las funciones ejecutivas (Figura 4-17), mientras que las ramas de esta vía en las partes ventromediales del córtex prefrontal regularían las emociones y el afecto (Figura 4-18). El papel exacto de la vía mesocortical DA en la mediación de los síntomas de la esquizofrenia sigue siendo objeto de debate, pero muchos investigadores creen que los síntomas cognitivos y algunos síntomas negativos de la esquizofrenia pueden deberse a un déficit de actividad DA en las proyecciones mesocorticales a la corteza prefrontal dorsolateral (Figura 4-17), mientras que

los síntomas afectivos y otros síntomas negativos de la esquizofrenia pueden deberse a un déficit de actividad dopaminérgica en las proyecciones mesocorticales al córtex prefrontal ventromedial (Figura 4-18). El estado de déficit conductual sugerido por los síntomas negativos implica ciertamente una subactividad o falta de funcionamiento adecuado de las proyecciones DA mesocorticales, y una de las principales teorías es que esto es consecuencia de anormalidades del neurodesarrollo en el sistema del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), como se describe en la siguiente sección sobre el glutamato.

-

LA HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA DE LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

La hipótesis glutamatérgica de la psicosis propone que el subtipo NMDA (N-metil-D-aspartato) del receptor de glutamato es hipofuncional en sinapsis críticas del córtex prefrontal (Tabla 4-1 y Figura 4-1). La interrupción del funcionamiento del glutamato NMDA puede deberse hipotéticamente a las anomalías del neurodesarrollo en la esquizofrenia, a anomalías neurodegenerativas en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, y a las acciones de bloqueo del receptor NMDA de fármacos como los anestésicos disociativos ketamina y fenciclidina (FCP) (Figura 4-1 y Tabla 4-1). Para entender cómo la disfunción del glutamato puede conducir a los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la psicosis en varios trastornos, y también cómo la disfunción del glutamato podría causar la hiperdopaminergia comentada en la sección anterior, primero revisaremos el glutamato y sus receptores y vías.

Red de neurotransmisión glutamatérgica

El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante del sistema nervioso central, considerándose a veces el "interruptor general" del cerebro, ya que es capaz de excitar y encender virtualmente todas las neuronas del SNC. En los últimos años, el neurotransmisor glutamato ha alcanzado un importante papel a nivel teórico en la fisiopatología de la esquizofrenia, los síntomas positivos de la psicosis en general y también en otros trastornos psiquiátricos. Ahora, además, es uno de los objetivos en la creación de nuevos agentes psicofarmacológicos para futuros tratamientos de la esquizofrenia. Así, la síntesis, metabolismo, regulación de receptores y las vías clave del glutamato son fundamentales para el correcto funcionamiento del cerebro y serán revisadas aquí.

Sintesis del glutamato

El glutamato o ácido glutámico es un neurotransmisor que es un aminoácido. Su principal uso no es como neurotransmisor sino como aminoácido para la biosíntesis de proteínas. Cuando es usado como

neurotransmisor, es sintetizado a partir de la glutamina por las células de la glía, que además ayudan al reciclaje y regeneración de más glutamato tras la liberación del mismo durante la neurotransmisión. Cuando el glutamato es liberado desde las vesículas sinápticas almacenadas en las neuronas glutamatérgicas, interactúa con los receptores de la sinapsis y después es bombeado al interior de las células gliales circundantes mediante una bomba de recaptación llamada transportador de aminoácidos excitatorios (TAAE) (Figura 4-20A). La neurona glutamatérgica presináptica y los lugares postsinápticos de la neurotransmisión glutamatérgica pueden tener también TAAE (no mostrados en las figuras), pero estos TAEE no parecen jugar un papel tan importante en el reciclaje y regeneración del glutamato como los TAAE de las células gliales (Figura 4-20A).

A continuación, el glutamato es convertido en glutamina en el interior de la glía mediante una enzima conocida como glutamina sintetasa (flecha 3 en la Figura 4-20B). Es posible que el glutamato no sea reutilizado, sino convertido en glutamina, como reserva para su uso por el neurotransmisor, en lugar de perderse en la reserva para la síntesis de proteínas. La glutamina es liberada desde las células gliales por transporte inverso hacia fuera mediante una bomba o transportador conocido como transportador específico de aminoácidos neutros (TEAN, flecha 4 en la Figura 4-20C). La glutamina puede ser transportada también fuera de las células gliales por un segundo transportador conocido como transportador glial de alanina-serina-cisteína o T-ASC (no mostrado).

El glutamato es reciclado y regenerado, parte 1

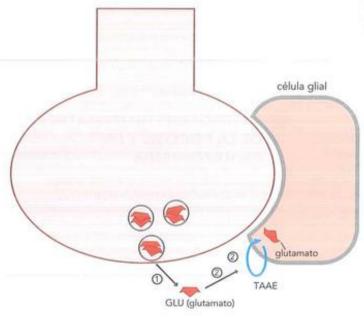
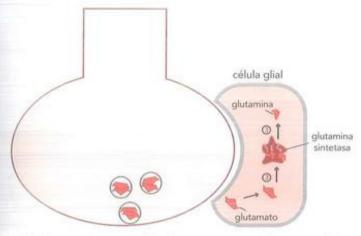


Figura 4-20A El glutamato es reciclado y regenerado, parte 1. Después de la liberación de glutamato desde la neurona presináptica (1), este es bombeado al interior de la célula glial vía TAAE, o transportador de aminoácidos excitatorios (2).

El glutamato es reciclado y regenerado, parte 2

Figura 4-208. El glutamato es reciclado y regenerado, parte 2. Una vez en el interior de la célula glial, el glutamato es convertido en glutamina por la enzima glutamina sintetasa (3).



El glutamato es reciclado y regenerado, parte 3

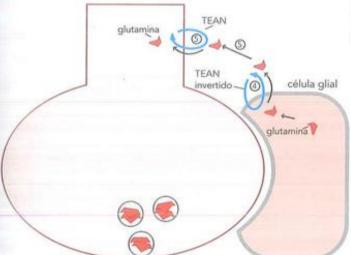


Figura 4-20C El glutamato es reciclado y regenerado, parte 3. La glutamina es liberada desde la célula glial por un transportador específico de aminoácidos neutros (TEAN glial) a través de un proceso de transporte inverso (4), y después bombeada por TEAN a la neurona glutamatérgica (5).

Cuando los TEAN y T-ASC gliales funcionan hacia dentro, transportan la glutamina y otros aminoácidos al interior de la célula glial. Aquí, son invertidos, por lo que la glutamina puede salir de la célula glial y saltar al interior de la neurona por medio de un tipo diferente de TEAN neuronal, operando hacia el interior a modo de recaptación (flecha 5 en la Figura 4-20C).

Una vez en el interior de la neurona, la glutamina es convertida en glutamato mediante una enzima en la mitocondria llamada glutaminasa (flecha 6 en la Figura 4-20D). El glutamato es entonces transportado al interior de las vesículas sinápticas por medio del transportador vesicular de glutamato (TVG, fecha 7 en la Figura 4-20D), donde es almacenado para ser liberado durante la neurotransmisión. Una vez liberado, las acciones del glutamato son detenidas, no por la acción de una enzima como en el caso de otros sistemas neurotransmisores, sino mediante la extracción por medio de TAAE localizados en las neuronas o en la glía, y el ciclo completo comienza de nuevo (Figura 4-20 A-D).

Sintesis de cotransmisores del glutamato glicina y D-serina

Los sistemas glutamatérgicos tienen la peculiaridad de que uno de los receptores clave para el glutamato requiere de un cotransmisor, además del glutamato, para funcionar. Ese receptor es el NMDA (N-metil-D-

El glutamato es reciclado y regenerado, parte 4

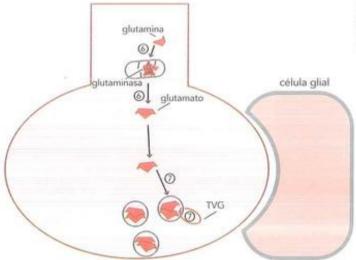


Figura 4-20D El glutamato es reciclado y regenerado, parte 4. La glutamina es convertida en glutamato dentro de la neurona presináptica glutamatérgica mediante la enzima glutaminasa (6) y bombeada al interior de las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de glutamato (TVG), donde se almacena para futuras liberaciones (7).

aspartato), descrito a continuación, y el cotransmisor es el aminoácido glicina (Figura 4-21), o bien otro aminoácido cercano a la glicina, la D-serina (Figura 4-22).

La glicina no es sintetizada por neuronas glutamatérgicas, así que las neuronas glutamatérgicas deben obtener la glicina que necesitan para sus receptores NMDA de las neuronas productoras de glicina o de las células gliales (Figura 4-21). La glicina liberada por las neuronas productoras de glicina constituye solo una pequeña cantidad de la glicina presente en la sinapsis glutamatérgica, y esta glicina no es capaz de difundirse muy lejos de las neuronas vecinas que la producen porque es recaptada por estas neuronas mediante un tipo de bomba recaptadora de glicina conocida como transportador de glicina tipo 2, o TG2 (Figura 4-21).

Por tanto, se cree que son las células gliales circundantes las que aportan la mayor parte de glicina disponible en las sinapsis glutamatérgicas. La glicina puede proceder del espacio extracelular o del torrente sanguíneo gracias al empleo del transportador de glicina tipo 1, o TG1 (Figura 4-21). La glicina puede ser también transportada al interior de la célula glial mediante el TEAN glial. No se tiene constancia de que la glicina sea almacenada en las vesículas sinápticas de las neuronas sino que, como veremos más adelante con el neurotransmisor compañero D-serina, posiblemente sea almacenado en algún tipo de vesícula sináptica en la glía. La glicina en el citoplasma de las células gliales está disponible para ser liberada a las sinapsis mediante un transporte inverso a través del transportador TG1 (Figura 4-21). Una vez fuera, la glicina puede retornar al interior de la glía mediante transporte directo a través del transportador TG1,

que funciona como una bomba de recaptación y es el principal mecanismo responsable de la terminación de la acción de la glicina en la sinapsis (Figura 4-21). Los transportadores de TG1 probablemente estén también localizados en la neurona de glutamato, pero aún no se ha podido caracterizar bien cualquier liberación o almacenamiento desde esta neurona (Figura 4-21). La glicina se puede sintetizar también a partir del aminoácido L-serina obtenido del espacio extracelular, del torrente sanguíneo y de la dieta; es transportada al interior de la célula glial por el transportador de L-serina (LTS), y transformada de L-serina a glicina mediante la enzima glial serina hidroximetil transferasa (SHMT) (Figura 4-21). Esta enzima trabaja en dos direcciones, convirtiendo la L-serina en glicina o la glicina en L-serina.

Cómo se produce el cotransmisor D-serina? La D-serina es poco común ya que se trata de un D-aminoácido, mientras que los veinte aminoácidos esenciales conocidos son todos L-aminoácidos, incluyendo la L-serina, imagen especular de la D-serina. La D-serina tiene alta afinidad por los lugares de unión de la glicina en los receptores NMDA y por ello la célula glial está equipada con una enzima capaz de transformar la L-serina en el neurotransmisor aminoácido D-serina, así como convertir esta de nuevo en L-serina; es denominada serina racemasa (Figura 4-22). De esta manera, la D-serina puede derivarse de L-serina o de glicina, que son transportadas al interior de la célula glial por sus propios transportadores. La glicina es convertida en L-serina mediante la acción de la enzima SHMT y la L-serina es convertida en D-serina por la serina racemasa (Figura 4-22). La D-serina así producida puede ser almacenada en algún tipo de vesículas en la célula glial

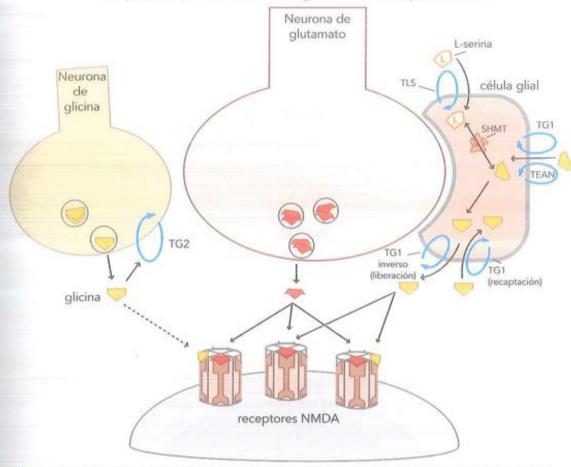


Figura 4-21 Se produce el cotransmisor glicina del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). Las acciones del glutamato en el receptor NMDA dependen en parte de la presencia de un cotransmisor, ya sea glicina o serina. La glicina puede proceder directamente de aminoácidos de la dieta y es transportada al interior de la célula glial por un transportador de glicina (TG1) o por un transportador específico de aminoácidos neutros (TEAN). La glicina además puede ser producida tanto en las neuronas como en las células gliales. Las neuronas productoras de glicina aportan solo una pequeña parte de la glicina presente en las sinapsis glutamatérgicas, porque la mayor parte de la glicina liberada por estas neuronas es usada solamente en las sinapsis de glicina y después recaptada al interior de la presinapsis de la neurona productora de glicina vía el transportador de glicina 2 (TG2), antes de que se pueda difundir mucha glicina a las sinapsis glutamatérgicas. La glicina producida por las células gliales desempeña un papel más amplio en las sinapsis glutamatérgicas. La glicina en partir del aminoácido L-serina, captado por la célula glial vía el transportador de L-serina (TLS), y después es convertida en glicina mediante la enzima serina hidroximetil transferasa (SHMT). La glicina de la célula glial es liberada al interior de las sinapsis glutamatérgicas a través de un mecanismo de transporte inverso mediante el transportador de glicina 1 (TG1). La glicina extracelular es recaptada por la célula glial por medio de una bomba de recaptación, a saber TG1.

para ser después liberada mediante transporte inverso, gracias al transportador glial de D-serina (TDS), y ser útil durante la neurotransmisión en sinapsis glutamatérgicas que contengan receptores NMDA. Las acciones de la D-serina son concluidas no solo mediante su recaptación sináptica, facilitada por el TDS glial actuando hacia el interior de la neurona, sino también por medio de la enzima D-aminoácido oxidasa (DAO), que convierte la D-serina en hidroxipiruvato (Figura 4-22). Más adelante,

se menciona un activador de la DAO, conocido como activador de la D-aminoácido oxidasa (DAOA).

Receptores de glutamato

Hay varios tipos de receptores glutamatérgicos (Figura 4-23 y Tabla 4-2), incluyendo la bomba de recaptación presináptica neuronal (transportador de aminoácidos excitatorios, o TAAE) y el transportador de glutamato en las vesículas sinápticas (TVG). Las propiedades

Se produce el cotransmisor d-serina del receptor NMDA

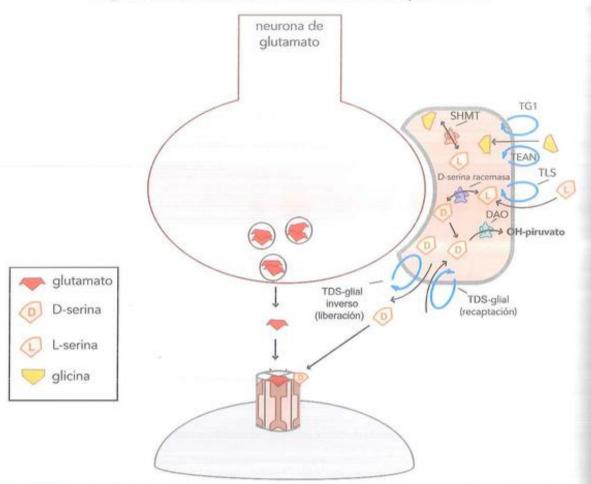


Figura 4-22 Se produce el cotransmisor D-serina del receptor NMDA. El glutamato requiere la presencia de glicina o serina en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) para ejercer sus efectos allí. En las células gliales, la enzima serina racemasa transforma la L-serina en D-serina, que a continuación es liberada al interior de la sinapsis glutamatérgica vía transporte inverso gracias al transportador glial D-serina (TDS glial). La célula glial obtiene la L-serina directamente, gracias al transporte mediado por el transportador de L-serina (TLS), o por la conversión de glicina en L-serina, gracias a la enzima serina-hidroximentil transferasa (SHMT). Una vez que la D-serina es liberada a la sinapsis, es recuperada al interior de la célula glial mediante una bomba de recaptación, denominada TDS. El exceso de D-serina en el interior de la célula glial puede ser destruido por la enzima D-aminoácido oxidasa (DAO), que convierte D-serina en hidroxipiruvato (OH-piruvato).

farmacológicas de los distintos transportadores se explican en el Capítulo 2. Los llamados receptores de glutamato metabotrópicos (Figura 4-23) están presentes tanto en las neuronas presinápticas como en las postsinápticas y están acoplados a proteína G. Las propiedades farmacológicas generales de los receptores acoplados a proteína G se exponen en el Capítulo 2.

Hay al menos ocho subtipos de receptores de glutamato metabotrópicos, que se organizan en tres grupos separados (Tabla 4-2). Las investigaciones apuntan a que los receptores metabotrópicos de los grupos II y III se localizan presinápticamente, donde tienen una función como autorreceptores para bloquear la liberación de glutamato (Figuras 4-23 y 4-24). Las sustancias que estimulan estos autorreceptores presinápticos como agonistas reducen la liberación de glutamato. Los receptores glutamatérgicos metabotrópicos del grupo I se localizan predominantemente en la postsinapsis donde pueden interactuar con otros receptores postsinápticos de glutamato, como los receptores de canal iónico regulado por ligando, facilitando y potenciando así la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica (Figura 4-23).

sel

rec

ión

pre

par

des

neu

el so

non

Receptores de glutamato

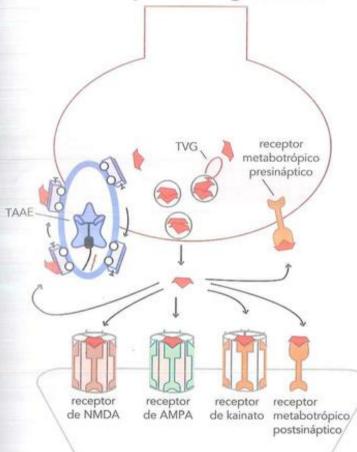


Figura 4-23 Receptores de glutamato. Aquí se muestran los receptores para el glutamato que regulan su neurotransmisión. El transportador de aminoácidos excitatorios (TAAE) se localiza en la presinapsis y es responsable de eliminar el exceso de glutamato de la sinapsis. El transportador vesicular (TVG) introduce glutamato en las vesículas sinápticas, donde se almacena para ser usado en futuras neurotransmisiones. Los receptores metabotrópicos de glutamato (acoplados a proteina G) pueden encontrarse en la pre o postsinapsis. Tres tipos de receptores de glutamato postsinápticos están acoplados a los canales iónicos, y son conocidos como canales iónicos regulados por ligando: receptores de N-metil-Daspartato (NMDA), receptores de ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y receptores de kainato, todos denominados por el agonista que se acopla a ellos.

Los receptores de glutamato NMDA, AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico) y de kainato, nombrados por el agonista que se une selectivamente a ellos, son todos miembros de la familia de receptores de canal iónico regulado por ligando (Figura 4-23 y Tabla 4-2). Estos canales iónicos regulados por ligando son también conocidos como receptores ionotrópicos o receptores acoplados a canal iónico (expuestos en el Capítulo 3). Todos ellos tienden a presentar una localización postsináptica y trabajan juntos para modular la neurotransmisión postsináptica excitatoria desencadenada por el glutamato. Específicamente, los receptores AMPA y kainato se encargan de la llamada neurotransmisión excitatoria rápida, ya que permiten que el sodio penetre en la neurona y la despolarice (Figuras 4-25). Los receptores de NMDA en estado de reposo están normalmente bloqueados por magnesio, que obtura su

canal de calcio (Figura 4-26). Los receptores de NMDA son un interesante tipo de "detector de coincidencias" que puede abrirse y permitir el paso de calcio al interior de la neurona, dando lugar así a las acciones postsinápticas de la neurotransmisión glutamatérgica, únicamente cuando tres cosas ocurren al mismo tiempo (Figura 4-26 y 4-27):

 que el glutamato ocupe sus lugares de unión en el receptor NMDA

(2) que la glicina o D-serina ocupen su lugar correspondiente en el receptor NMDA

(3) que ocurra una despolarización, permitiendo que la

retirada del tapón de magnesio

Algunas de las numerosas señales relevantes de los receptores de NMDA que son activadas cuando se abrenlos canales de calcio incluyen la potenciación a largo plazo y facilitación de la plasticidad sináptica, como se explica más adelante en este capítulo.

Tabla 4-2 Receptores de glutamato

Metabotrópicos			
Grupo I	mGluR1 mGluR5		
Grupo II	mGluR2 mGluR3		
Grupo III	mGluR4		
	mGluR6		
	mGluR7		
	mGluR8		
lonotrópicos (ca acoplados a can	nales iónicos regul al iónico)	ados por ligan	do; receptores
Clase funcional	Familia genética	Agonistas	Antagonistas
AMPA	GluR1	Glutamato	
	GluR2	AMPA	
	GluR3	Kainato	
	GluR4		
Kainato	GluR5	Glutamato	
	GluR6	Kainato	
	GluR7		
	KA1		
	KA2		
NMDA	NR1	Glutamato	
	NR2A	Aspartato	
	NR2B	NMDA	MK801
	NR2C		Ketamina
	NR2D		FCP (fenciclidina

Principales vías glutamatérgicas del cerebro

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio ubicuo que parece ser capaz de excitar casí a cualquier neurona del cerebro; por este motivo, en algunas ocasiones, se le denomina "interruptor general". Además, hay una media docena de vías glutamatérgicas específicas que tienen especial relevancia en psicofarmacología y especialmente para la fisiopatología de la esquizofrenia (Figura 4-28). Estas son:

- (a) Córtico-troncoencefálica
- (b) Córtico-estriatal
- (c) Hipocampal-estriatal
- (d) Tálamo-cortical
- (e) Córtico-talámica
- (f) Córtico-cortical (directa)
- (g) Córtico-cortical (indirecta)

(a) Vías glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas. Una vía glutamatérgica descendente muy importante se proyecta desde las neuronas córtico-piramidales, a centros de neurotransmisión del tallo cerebral, incluyendo los núcleos del rafe encargados de la neurotransmisión serotoninérgica, el área tegmental ventral (ATV) y la sustancia negra, de la dopaminérgica, y el locus coeruleus, de la noradrenérgica (vía A en la Figura 4-28). Esta vía es la proyección glutamatérgica córtico-troncoencefálica y es clave en la regulación de la liberación de neurotransmisores. La inervación de neuronas monoaminérgicas en el tallo cerebral por estas neuronas glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas estimula la liberación del neurotransmisor, mientras que la inervación indirecta de neuronas monoaminérgicas por estas neuronas

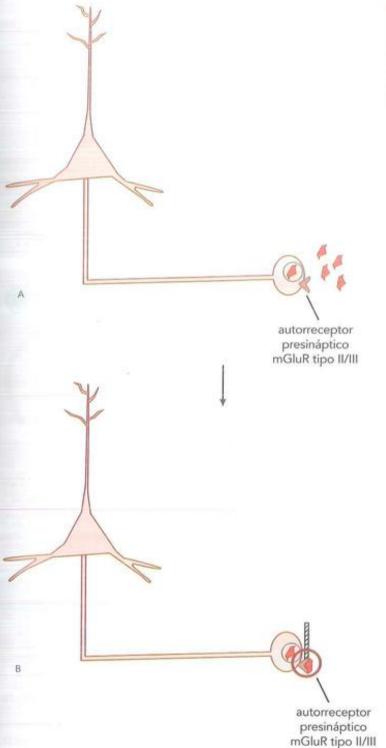


Figura 4-24 Autorreceptores glutamatérgicos metabotrópicos. Los receptores glutamatérgicos metabotrópicos de los Grupos II y III pueden existir presinápticamente como autorreceptores para regular la liberación de glutamato. Cuando se elabora el glutamato en la sinapsis (A), está disponible para unirse al autorreceptor, el cual entonces inhibe la liberación de glutamato (B).

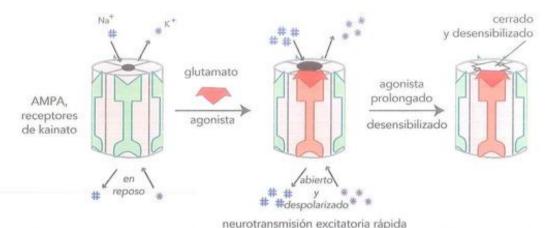


Figura 4-25 Glutamato en AMPA y receptores de kainato. Cuando el glutamato se une a AMPA y receptores de kainato, esto conduce a una neurotransmisión excitatoria rápida y una despolarización de la membrana. La unión mantenida del agonista glutamato dará lugar a una desensibilización del receptor, haciendo que se cierre el canal y que, transitoriamente, deje de tener respuesta al agonista.



Figura 4-26 Magnesio como modulador alostérico negativo. El magnesio es un modulador alostérico negativo (MAN) en los receptores glutamatérgicos NMDA. La apertura de los receptores glutamatérgicos NMDA requiere la presencia de glutamato y glicina, uniéndose cada uno de ellos a una zona diferente del receptor. Cuando el magnesio también está unido y la membrana no está despolarizada, se impiden los efectos de glutamato y glicina y no se permite la apertura del canal iónico. Para que el canal se abra, la despolarización debe retirar el magnesio mientras que glutamato y glicina están unidos a sus zonas de unión en el complejo de canal iónico regulado por ligando.

córtico-glutamatérgicas excitatorias por medio de interneuronas gabaérgicas en el tallo cerebral bloquea la liberación de neurotransmisores.

(b) Vías glutamatérgicas córtico estriatales. Una segunda eferencia glutamatérgica descendente de las neuronas piramidales es la que se proyecta al estriado (vía B en la Figura 4-28). Esta vía es conocida como la vía glutamatérgica córtico estriatal, cuando se proyecta al estriado dorsal, o vía glutamatérgica córticoaccumbens, cuando se proyecta a un área específica del estriado ventral conocida como nucleus accumbens. En ambos casos, estas vías glutamatérgicas descendentes terminan en las neuronas GABA destinadas a una estación de relé en otra parte del complejo estriatal denominada globus pallidus.

- (c) Via glutamatérgica hipocampal-accumbens. Otra vía glutamatérgica principal se proyecta desde el hipocampo al nucleus accumbens y se la conoce como vía glutamatérgica hipocampalaccumbens (C en la Figura 4-28). Existen teorías específicas que relacionan esta vía concreta con la esquizofrenia (ver a continuación). Como las vías glutamatérgicas córtico-estriatal (B en la Figura 4-28), la proyección glutamatérgica hipocampal al nucleus accumbens (C en la Figura 4-28) también termina en las neuronas GABA que, por su parte, se proyectan a una estación de relé en el globus pallidus.
- (d) Via glutamatérgica tálamo-cortical. Esta vía (vía D en la Figura 4-28) lleva información de vuelta desde

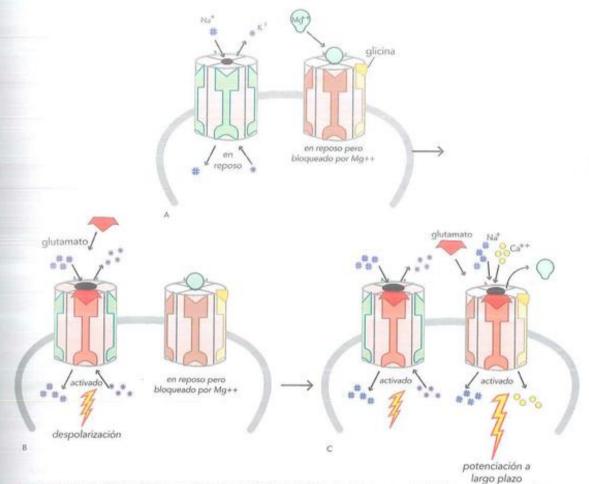


Figura 4-27 Propagación de señal vía receptores glutamatérgicos. (A) A la izquierda hay un receptor AMPA con su canal de sodio en estado de reposo, lo que permite la entrada de una mínima cantidad de sodio en la célula a cambio de potasio. A la derecha hay un receptor NMDA con magnesio que bloquea el canal de calcio y glicina unida a su lugar de unión. (B) Cuando llega el glutamato, se une al receptor AMPA, haciendo que el canal de sodio se abra, aumentando así el flujo de sodio hacia dentro de la dendrita y de potasio hacia fuera. Esto hace que la membrana se despolarice y activa un impulso nervioso postsináptico. (C) La despolarización de la membrana retira el magnesio del canal de calcio. Esto, unido a la unión del glutamato al receptor NMDA en presencia de glicina, hace que se abra el receptor y permite el influjo de calcio. El influjo de calcio a través de los receptores NMDA contribuye a la potenciación a largo plazo, un fenómeno que podría intervenir en el aprendizaje a largo plazo, la sinaptogénesis y otras funciones neuronales.

el tálamo hasta el córtex, a menudo para procesar información sensorial.

- (e) Vía glutamatérgica córtico-talámica. Una quinta vía glutamatérgica, conocida como vía córticotalámica, se proyecta directamente al tálamo (vía E en la Figura 4-28), donde podría orquestar la forma en que las neuronas reaccionan a información sensorial.
- (f) Via glutamatérgica córtico-cortical directa. Finalmente, existe un complejo de muchas vías glutamatérgicas presentes en el córtex (vías F y G en la Figura 4-28). Por un lado, las neuronas piramidales pueden excitarse entre sí en el córtex cerebral por medio

de las entradas sinápticas directas desde su propio neurotransmisor glutamato (F en la Figura 4-28).

g) Vía glutamatérgica córtico-cortical indirecta. Por otro lado, una neurona piramidal puede inhibir a otra por medio de entradas indirectas, concretamente por medio de interneuronas que liberan GABA (G en la Figura 4-28).

Hipótesis de la hipofunción del glutamato NMDA en la psicosis: neurotransmisión defectuosa de NMDA en las sinapsis glutamatérgicas de las interneuronas GABA en el córtex prefrontal Aunque los receptores NMDA y sinapsis están presentes por todo el cerebro, la hipótesis de la hipofunción del

Principales vías glutamatérgicas

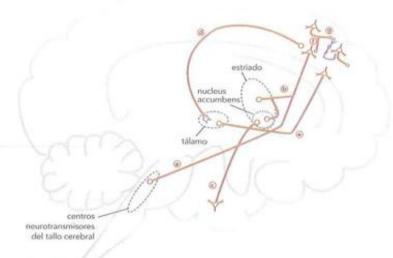


Figura 4-28 Vías glutamatérgicas del cerebro. Aunque el glutamato puede actuar virtualmente sobre cualquier neurona del cerebro, hay cinco vías glutamatérgicas particularmente relevantes para la esquizofrenia. (a) La proyección glutamatérgica córtico-troncoencefálica es una vía descendente que se proyecta desde las neuronas piramidales del córtex prefrontal a centros neurotransmisores del tallo cerebral (rafe, locus coeruleus, área tegmental ventral, sustancia negra) y regula la liberación de neurotransmisores. (b) Otra vía descendente del glutamato se proyecta del córtex prefrontal al estriado (vía glutamatérgica córtico estriatal) y al nucleus accumbens (vía glutamatérgica córtico-accumbens), y constituye la porción "córtico-estriatal" de los haces córtico estriatales-talámicos. (c) Vía hipocampal-accumbens (del hipocampo ventral al núcleo accumbens); (d) Vía tálamo-cortical (del tálamo al córtex prefrontal); (e) Vía cortico-talámica (del córtex prefrontal al tálamo); (f) Vía cortico-cortical (neuronas intracorticales que comunican neuronas glutamatérgicas entre si, dentro de la corteza); (g) Neuronas intracorticales, que comunican células glutamatérgicas de la corteza, vía interneuronas GABAérgicas.

glutamato NMDA en la psicosis sugiere que la psicosis podría estar causada por una disfunción de las sinapsis glutamatérgicas en una zona específica, concretamente, en ciertas interneuronas GABA del córtex prefrontal (ver G en la Figura 4-28 y Figuras 4-29A,B,C). La disfunción puede ser causada por problemas de neurodesarrollo en la esquizofrenia (Figura 4-29B, recuadro 1A), por la toxicidad farmacológica en el abuso de ketamina/fenciclidina (Figura 4-29B, recuadro 1B), o por problemas neurodegenerativos en la demencia (Figura 4-29C).

En primer lugar, la interferencia con la neurotransmisión normal en estos sitios entre las neuronas de glutamato y GABA podría deberse hipotéticamente a anomalías del neurodesarrollo neurológico programadas genética y ambientalmente en la esquizofrenia (compárese la Figura 4-29A, cuadro 1, con la Figura 4-29B, cuadro 1A). La pérdida de función de estas interneuronas GABA inhibitorias (Figura 4-29B, cuadro 2) hace que las neuronas de glutamato que inervan se "desinhiban" y, por tanto, sean hiperactivas (véase la Figura 4-29B, recuadro 3). Otros problemas con estas neuronas GABA en la esquizofrenia pueden ser

que también tengan déficits en la enzima que produce su propio neurotransmisor GABA (es decir, una menor actividad de AGD67 [ácido glutámico descarboxilasa]), lo que provoca un aumento compensatorio de la cantidad postsináptica de los receptores GABA, que contienen la subunidad α_2 en el segmento inicial del axón postsináptico de las neuronas piramidales que inervan (Figura 4-29B, recuadro 2; compárese con la Figura 4-29A, recuadro 2).

Tanto la ketamina como la fenciclidina (FCP) pueden causar psicosis con algunas de las mismas características clínicas de la esquizofrenia (Tabla 4-1). Ambos agentes también bloquean los receptores NMDA como antagonistas en un sitio dentro del canal iónico (Figura 4-30). Se cree que el mecanismo de sus acciones psicotomiméticas produce el bloqueo de los receptores NMDA en los mismos sitios de las interneuronas GABA, como la hipótesis de las anomalías del neurodesarrollo en la esquizofrenia (compárese la Figura 4-29B, cuadros 1A y 1B). En el caso de la esquizofrenia, la hipofunción del NMDA se supone que está causada en el neurodesarrollo por causas genéticas y ambientales

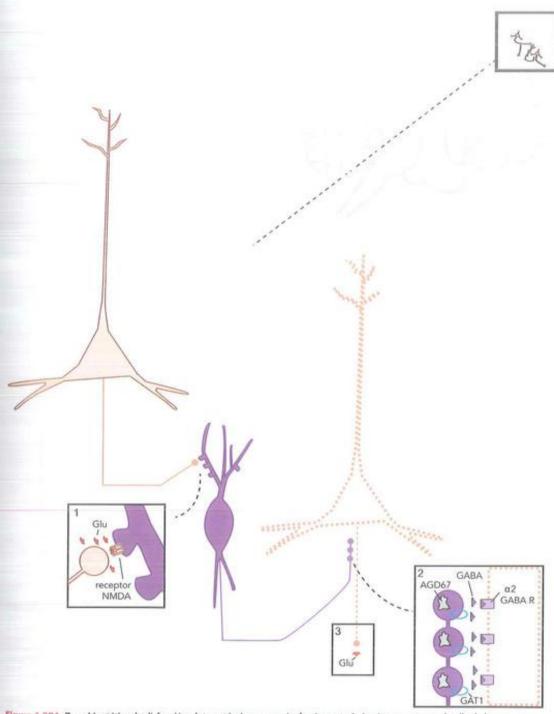


Figure 4-29A Zona hipotética de disfunción glutamatérgica en esquizofrenia, parte 1. Aqui se muestra un detalle de las neuronas piramidales corticales que se comunican por medio de interneuronas GABAérgicas. (1) Se libera glutamato desde una neurona piramidal intracortical y se une a une receptor NMDA en una interneurona GABAérgica. (2) Entonces se libera GABA desde la interneurona y se une a receptores GABA del subtipo a2 que están ubicados en el axón de otra neurona piramidal glutamatérgica. (3) Esto inhibe la neurona piramidal, reduciendo así la liberación posterior de glutamato.

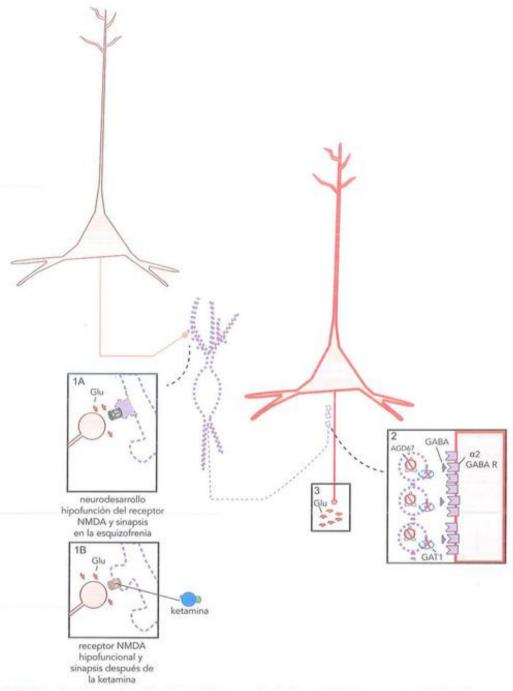


Figura 4-29B Zona hipotética de disfunción glutamatérgica en esquizofrenia, parte 2. Aqui se muestra un detalle de las neuronas piramidales corticales comunicándose por medio de interneuronas GABAérgicas en presencia de receptores NMDA hipofuncionales. (1) El glutamato es liberado desde una neurona piramidal intracortical. Sin embargo, el receptor NMDA al que se une es hipofuncional, lo que impide que el glutamato ejerza su efecto pleno vía el receptor NMDA. (2) Esto impide la liberación de GABA desde la interneurona; así, la estimulación de receptores a2 GABA en el axón de otra neurona glutamatérgica no tiene lugar. (3) Cuando GABA no se une a los receptores a2 GABA en su axón, la neurona piramidal deja se ser inhibida y pasa a estar desinhibida e hiperactiva, liberando una cantidad excesiva de glutamato.

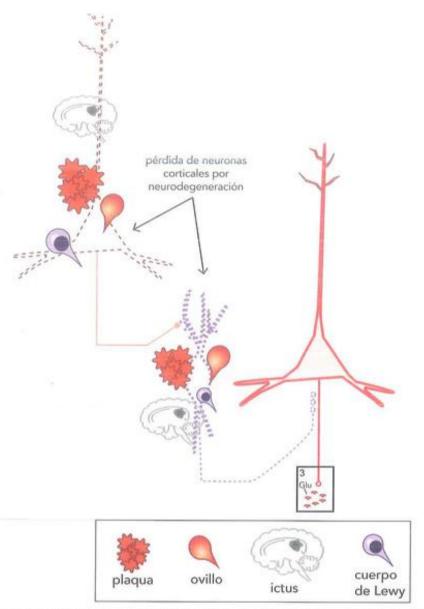


Figura 4-29°C. Sitio hipotético de la disfunción del glutamato en la psicosis, parte 3. Aquí se muestra un detalle de las neuronas piramidales intracorticales que se comunican a través de interneuronas GABAérgicas en el marco de la neurodegeneración asociada a la demencia. No todos los pacientes con demencia desarrollan síntornas de psicosis. Es posible que, en los que lo hacen, la neurodegeneración asociada a la acumulación de placas amilioides, ovillos tau y/o cuerpos de Lewy, así como el daño causado por los accidentes cerebrovasculares, pueda destruir algunas neuronas piramidales glutamatérgicas e interneuronas GABAérgicas, mientras que otras quedan intactas, al menos temporalmente. El resultado final puede ser una excesiva actividad de glutamato en el córtex, como en la esquizofrenia (véase la Figura 4-29B, recuadro 1A) o en el abuso de ketamina (véase la Figura 4-29B, recuadro 1B).

(Figura 4-29B, cuadro 1A), mientras que en la psicosis por ketamina/FCP la hipótesis es que la hipófunción del NMDA es causada por acciones farmacológicas agudas y reversibles directamente en los receptores NMDA (Figura 4-29B, cuadro 1B).

En los trastornos neurodegenerativos que causan la enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencia, la acumulación de placas amiloides, ovillos de tau, cuerpos de Lewy y/o ictus, destruye progresivamente las neuronas a medida que la enfermedad progresa

(Figura 4-29C). Hasta la mitad de los pacientes con demencia pueden, en algún momento de su curso clínico, experimentar psicosis (véase el Capítulo 12 para una exposición más amplia de los de los síntomas conductuales de la demencia), ¿Por qué algunos pacientes con demencia experimentan psicosis y otros no? Una hipótesis es que en los pacientes con psicosis asociada a demencia, la neurodegeneración ha progresado de tal manera que se han eliminado algunas neuronas piramidales glutamatérgicas e interneuronas GABAérgicas en el córtex prefrontal, dejando intactas otras neuronas piramidales glutamatérgicas, al menos temporalmente (Figura 4-29C). Esto teóricamente crea la misma interrupción de la conectividad (Figura 4-29C), pero por un mecanismo diferente, que ocurre tanto en la esquizofrenia (Figura 4-29B, recuadro 1A) como en la psicosis por ketamina/FCP (Figura 4-29B, recuadro 1B). Hipotéticamente, esto ocurre sólo en algunos pacientes con demencia y específicamente en aquellos cuyo patrón de degeneración neuronal deja intactas las neuronas dopaminérgicas. La importancia

de preservar estas neuronas de glutamato en particular se explica más adelante. La eliminación de algunas neuronas preservando otras podría explicar por qué sólo ciertos pacientes desarrollan psicosis a medida que la neurodegeneración en la demencia progresa.

Vinculación de la hipofunción del glutamato NMDA en la psicosis y la hipótesis dopaminérgica de la psicosis

¿Cuáles son las consecuencias para la actividad dopaminérgica de la hipotética desconectividad de las neuronas piramidales glutamérgicas con estas interneuronas GABA en particular en esquizofrenia, toxicidad de ketamina/FCP, y demencia (Figuras 4-29A, 4-29B y 4-29C)? La respuesta corta es que teóricamente conduce a la misma hiperactividad de la dopamina ya discutida anteriormente para la hipótesis dopaminérgica de la psicosis.

Ciertas neuronas de glutamato inervan directamente las neuronas dopaminérgicas del ATV/mesostriado, y cuando pierden su inhibición GABA por cualquier causa

psic

posi

a las

Sitio de acción de FCP y ketamina: Unión al canal abierto en el sitio FCP para bloquear el receptor NMDA

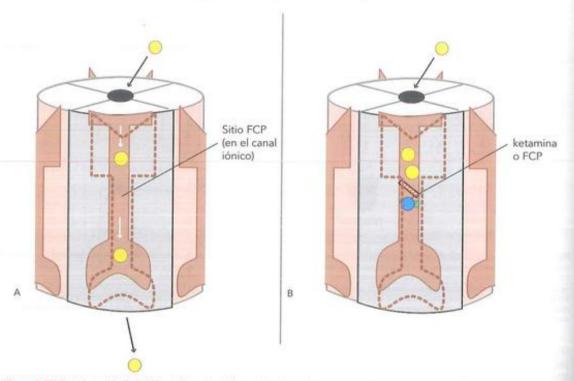


Figura 4-30 Sitio de acción de la FCP y la ketamina. El anestésico ketamina se une como antagonista a la conformación de canal abierto del receptor NMDA. Específicamente, se une a un sitio dentro del canal de calcio de este receptor, que a menudo se denomina sitio FCP porque es también donde la fenciclidina (FCP) se une como antagonista.

4

se vuelven hiperactivas y estimulan la liberación excesiva de dopamina desde las proyecciones mesoestriatales de esas neuronas dopaminérgicas (Figuras 4-31 a 4-34). Como se expuso en la sección anterior, las sinapsis NMDA deficientes en el neurodesarrollo (Figura 4-29B, recuadro 1A) causan hipotéticamente esta hiperactividad del glutamato en la esquizofrenia (Figuras 4-31 y 4-32). En el abuso de FCP/ketamina, la sustancia que actúa directamente en estas sinapsis (Figura 4-29B, recuadro 1B) provoca la hiperactividad posterior del glutamato (Figura 4-33), y en la demencia, la neurodegeneración pone fuera de juego a las neuronas corticales (Figura 4-29C) y provoca esta hiperactividad del glutamato (Figura 4-34). A su vez, la hiperactividad del glutamato por cualquier causa (Figuras 4-31 a 4-34) teóricamente resulta en la hiperactividad de la dopamina y los síntomas positivos de la psicosis.

La eferencia hiperactiva de glutamato desde la corteza prefrontal puede, hipotéticamente, no sólo explicar los sintomas positivos, sino también los síntomas negativos en el caso de la esquizofrenia. Cuando la cascada desde la hipofunción del NMDA a la hiperactividad del glutamato aumenta la liberación de dopamina (Figura 4-31), provoca hipotéticamente los síntomas positivos de la psicosis; sin embargo, habría una segunda población de neuronas glutamatérgicas que se proyecta a un conjunto diferente de neuronas ATV, a saber, las que son mesocorticales en lugar de mesoestriatales/mesolímbicas (Figura 4-35). Este circuito realmente inhibe la liberación de dopamina, debido a la presencia de una interneurona GABA en el ATV para las proyecciones mesocorticales de dopamina a la corteza prefrontal que faltaría para la proyección mesoestriatal/mesolímbica al estriado (comparar las Figuras 4-31B y 4-35B). La hiperactividad de estas neuronas específicas de glutamato que inervan las neuronas mesocorticales en la Figura 4-35B llevaría a efectos opuestos a los discutidos para la población de neuronas glutamatérgicas que inervan las neuronas dopaminérgicas mesoestriatales, a saber, una menor liberación de dopamina, y esto causaría los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la psicosis (Figura 4-35B).

HIPÓTESIS SEROTONINÉRGICA EN LA PSICOSIS Y LA ESQUIZOFRENIA

La teoría de la serotonina en la psicosis propone que la hiperactividad/el desequilibrio de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT), particularmente en los receptores de serotonina 5HT₂₄, puede provocar psicosis (Tabla 4-1 y Figura 4-1). La alteración del funcionamiento de la 5HT, que da lugar a los síntomas positivos de la psicosis, puede ser hipotéticamente debida a las anomalías del neurodesarrollo en esquizofrenia, a la

neurodegeneración en Parkinson así como en Alzheimer y otras demencias, y a drogas como el LSD, la mescalina y la psilocibina (Figura 4-1 y Tabla 4-1). Curiosamente, las psicosis asociadas con el desequilibrio de la serotonina tienden a presentar más alucinaciones visuales mientras

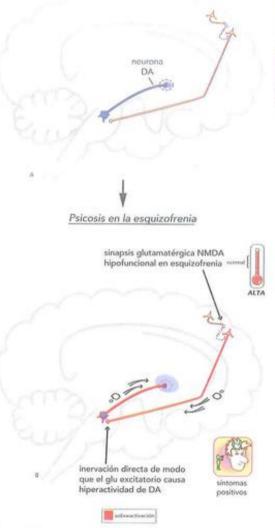
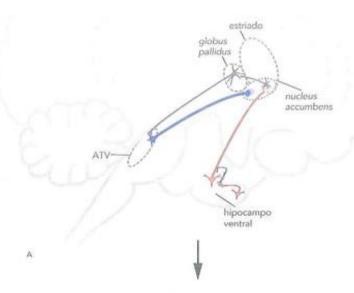


Figura 4-31 Hipofunción del receptor NMDA y psicosis en esquizofrenia, parte 1. (A) Las proyecciones glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas se comunican directamente con la vía dopaminérgica mesolímbica en el área tegmental ventral (ATV) para regular la liberación de dopamina en el nucleus accumbens. (B) Si existe hipoactividad de los receptores NMDA en las interneuronas GABA corticales, la vía córtico-troncoencefálica a la ATV estará hiperactivada, dando lugar a una liberación excesiva de glutamato en el ATV. Esto dará lugar a una estimulación excesiva de la vía dopaminérgica mesolímbica, y así a una liberación excesiva de la vía dopamina en el nucleus accumbens. Esta es la base biológica teórica para la hiperactividad de dopamina mesolímbica que estaria asociada con los sintomas positivos de la psicosis.



Psicosis en esquizofrenia

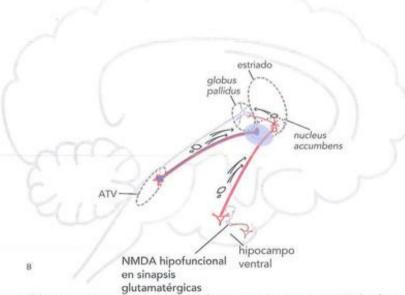


Figura 4-32 Hipofunción del receptor NMDA y psicosis en la esquizofrenia, parte 2. Los receptores NMDA hipofuncionales en las sinapsis glutamatérgicas del hipocampo ventral también pueden contribuir a la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica. (A) El glutamato liberado en el hipocampo se une a los receptores NMDA en una interneurona GABAérgica, estimulando la liberación de GABA. El GABA se une a los receptores en una neurona piramidal de glutamato que se proyecta hacia el nucleus accumbens; esto evita la liberación excesiva de glutamato en este área. La liberación normal de glutamato en el nucleus accumbens permite la activación normal de una neurona GABAérgica que se proyecta al área tegmental ventral (ATV). Esto conduce a la activación normal de la vía dopaminérgica mesolímbica desde el ATV hasta el nucleus accumbens. (B) Si los receptores NMDA de las interneuronas GABA del hipocampo ventral son hipoactivos, entonces la vía glutamatérgica al núcleo accumbens estará sobreactivada, llevando a una liberación excesiva de glutamato en el nucleus accumbens. Esto conducirá a una estimulación excesiva de las neuronas GABAérgicas que se proyectan al el globo pálido, lo que a su vez inhibirá la liberación de GABA desde el globo pálido hacia el ATV. Esto conducirá a la desinhibición de la vía dopaminérgica mesolímbica y, por lo tanto, una liberación excesiva de dopamina en el nucleus accumbens.

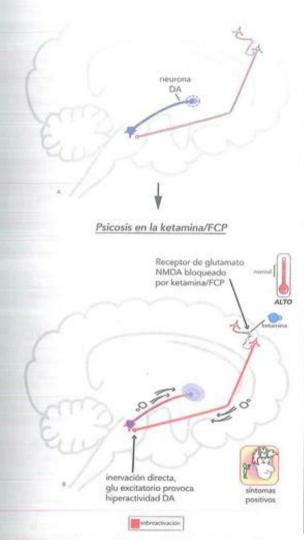


Figura 4-33 Bloqueo del receptor NMDA y psicosis en el abuso de ketamina. (A) La proyección cortical del glutamato del tallo cerebral se comunica con la vía dopaminérgica mesolímbica en el área tegmental ventral (ATV) para regular la liberación de dopamina en el nucleus accumbens. (B) Si la ketamina bloquea los receptores NMDA en las interneuronas corticales GABA, entonces la liberación de GABA se inhibe y la vía cortical del tallo cerebral hacia el ATV se sobreactivará, lo que conducirá a una estimulación excesiva de glutamato en el ATV. Esto conducirá a una estimulación excesiva de la vía dopaminérgica mesolímbica y, por lo tanto, a una liberación de dopamina en el nucleus accumbens.

que los asociados principalmente a la dopamina tienen más alucinaciones auditivas. Para comprender cómo la hiperactividad de la serotonina en los receptores 5HT_{2A} podría conducir a los síntomas positivos de la psicosis en varios trastornos, primero revisaremos la serotonina y su amplio conjunto de receptores y vías.

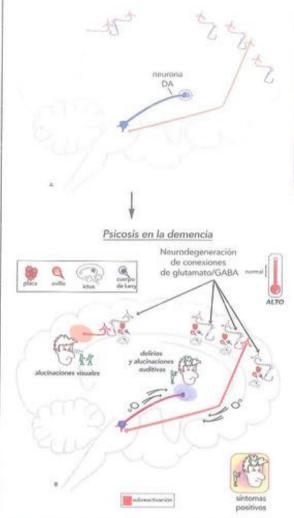


Figura 4-34 Neurodegeneración y psicosis en la demencia.

(A) La proyección cortical de glutamato del tallo cerebral se comunica con la vía dopaminérgica mesolímbica del área tegmental ventral (ATV) para regular la liberación de dopamina en el nucleus accumbens. (B) Si la neurodegeneración conduce a la destrucción de algunas neuronas glutamatérgicas y algunas interneuronas GABAérgicas, pero no de otras, entonces esto podría conducir a una liberación excesiva de glutamato en varias regiones del cerebro. En el ATV, esto podría llevar a una estimulación excesiva de la vía dopaminérgica mesolímbica y, por tanto, a una liberación excesiva de dopamina en el nucleus accumbens, lo que provocaría delirios y alucinaciones auditivas. En la corteza visual, una actividad glutamatérgica excesiva podría dar lugar a alucinaciones visuales.

La red de neurotransmisión serotoninérgica

La serotonina, más conocida como 5HT (5-hidroxitriptamina) es un neurotransmisor monoaminérgico que regula una red cerebral que es

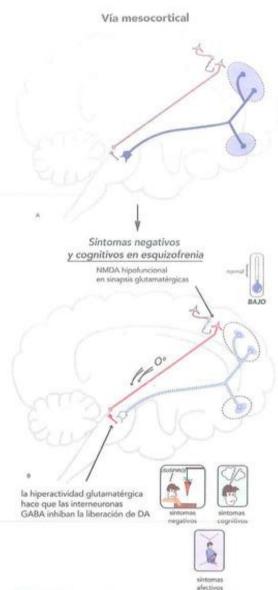


Figura 4-35 Hipofunción de los receptores NMDA y síntomas sintomas de esquizofrenia. (A) La proyección glutamatérgica del tallo cerebral cortical se comunica con la via dopaminérgica mesocortical en el área tegmental ventral (ATV) a través de interneuronas GABAérgicas, regulando así la liberación de dopamina en el córtex prefrontal. (B) Si los receptores NMDA de las interneuronas corticales GABA son hipoactivos, entonces la via del tallo cerebral cortical hacia el ATV estará sobreactivada, lo que conducirá a una liberación excesiva de glutamato en este área. Esto dará lugar a una estimulación excesiva de las interneuronas GABA del tallo cerebral, lo que a su vez conduce a la inhibición de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales. De este modo, se reduce la liberación de dopamina en el córtex prefrontal y es la base biológica de los síntomas negativos de la psicosis.

una de las más específicas para la neurotransmisión de la serotonina psicotrópica y es fundamental para comprender algunos de los principios más importantes de la psicofarmacología, desde la psicosis hasta el humor, y otros muchos.

Síntesis de la serotonina y terminación de la acción La síntesis de la 5HT comienza cuando el aminoácido triptófano es transportado desde el plasma al cerebro para servir como precursor (Figura 4-36). Dos enzimas sintéticas convierten entonces el triptófano en serotonina; primero la triptófano hidroxilasa (TRP-OH) convierte el triptófano en 5-hidroxi-triptófano y entonces la amino ácido decarboxilasa aromática (AAADC) convierte la 5HTP en 5HT (Figura 4-36). Después de la síntesis, la 5HT es cargada en vesículas sinápticas por un transportador vesícular de monoaminas (TVMA2) y almacenado allí hasta que llegue el momento de su uso durante la neurotransmisión.

La acción de la 5HT finaliza cuando es enzimáticamente destruida por la MAO y convertida en un metabolito inactivo (Figura 4-37). Las neuronas serotoninérgicas contienen MAO-B, que tiene una baja afinidad por la 5HT, por lo que la 5HT es solo degradada enzimáticamente cuando sus concentraciones intracelulares son elevadas. La neurona 5HT tiene también una bomba de transporte presináptico de serotonina llamado transportador de serotonina (TSER), que es específico para la 5HT y termina las acciones serotoninérgicas expulsándola de las sinapsis y llevándola de vuelta al nervio terminal presináptico, donde puede ser realmacenado en vesículas sinápticas para su uso subsiguiente en otra neurotransmisión (Figura 4-37). A diferencia de las neuronas dopaminérgicas, algunas de las cuales no contienen su transportador de dopamina (TDA), todas las neuronas de la 5HT contendrían TSER. Además, existen polimorfismos funcionales en el gen que codifica el TSER, que han cobrado un gran interés ya que alteran la cantidad de serotonina sináptica y pueden ayudar a predecir qué pacientes tienen menos probabilidades de responder, así como de tener efectos secundarios cuando se les administran fármacos para la depresión que bloquean el TSER. Esto se analizará con más detalle en el Capítulo 7 sobre los tratamientos para los trastornos del humor.

Receptores 5HT: Visión general

La serotonina tiene más de una docena de receptores, y al menos la mitad de ellos tienen relevancia clínica conocida (Figura 4-38). Sólo unos pocos receptores 5HT se localizan en la propia neurona de serotoninérgica (5HT_{LA}, 5HT₁₀₀, 5HT₂₀) (Figuras 4-38 hasta 4-41), y su propósito es regular la serotonina presináptica directamente, especialmente su activación y cómo libera y almacena su propia serotonina. Para mayor confusión, estos mismos receptores pueden estar ubicados postsinápticamente, al igual que ocurre con todos los receptores 5HT conocidos. En primer lugar, describiremos cómo los receptores 5HT que son presinápticos (situados en la propia neurona

tode

sero

cóm

Destrucción de serotonina

Producción de serotonina

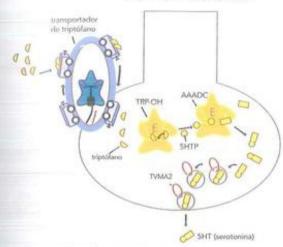


Figura 4-36 Se produce serotonina. La serotonina (5-hidroxitriptamina [5HT]) se produce a partir de enzimas después de que el aminoácido precursor triptófano sea transportado a la neurona de serotonina. Una vez transportado a la neurona de serotonina, el triptófano es convertido por la enzima triptófano hidroxilasa (TRP-OH) en 5-hidroxitriptófano (5HTP), que se convierte en 5HT mediante la enzima aminoácido aromático descarboxilasa (AAADC). La serotonina se introduce en vesículas sinápticas a través del transportador vesicular de monoaminas (TVMA2), donde permanece hasta que es liberada por un impulso neuronal.

transportador de serotonina (TSER) MAO-B destruye SHY a altas concentraciones.

Figura 4-37 La acción de la serotonina se termina. La acción de la serotonina (5HT) es terminada enzimáticamente por la monoamino oxidasa B (MAO-B) dentro de la neurona cuando está presente en altas concentraciones. Estas enzimas convierten la serotonina en un metabolito inactivo. También existe una bomba de transporte presináptica selectiva para la serotonina, llamada transportador de serotonina (TSER) que elimina la serotonina de la sinapsis y la devuelve a la neurona presináptica.

Subtipos de receptor de serotonina

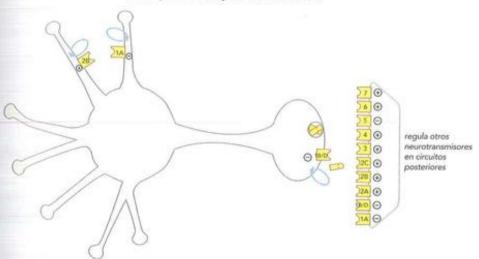


Figura 6-38 Receptores de serotonina. Los receptores de serotonina (5HT) presinápticos incluyen 5HT₁₂, 5HT₁₂₀, y 5HT₂₀, actuando todos como autorreceptores. También hay numerosos receptores de serotonina postsinápticos que regulan otros neurotransmisores en circuitos posteriores.

serotoninérgica) regulan la serotonina, y luego veremos cómo los receptores 5HT regulan esencialmente todos los demás neurotransmisores en una red de circuitos cerebrales posteriores.

Receptores presinápticos: Regulación de la serotonina

Como todas las neuronas monoamínicas, la neurona serotoninérgica tiene receptores tanto en sus terminales axónicos (autorreceptores axón-terminal) y en sus dendritas y soma (autorreceptores somatodendríticos), ambos para ayudar a regular la liberación de serotonina (Figuras 4-38 a 4-41). Ambos son considerados presinápticos. Mientras que en la dopamina (anteriormente en este Capítulo y en las Figuras 4-5 a

celula

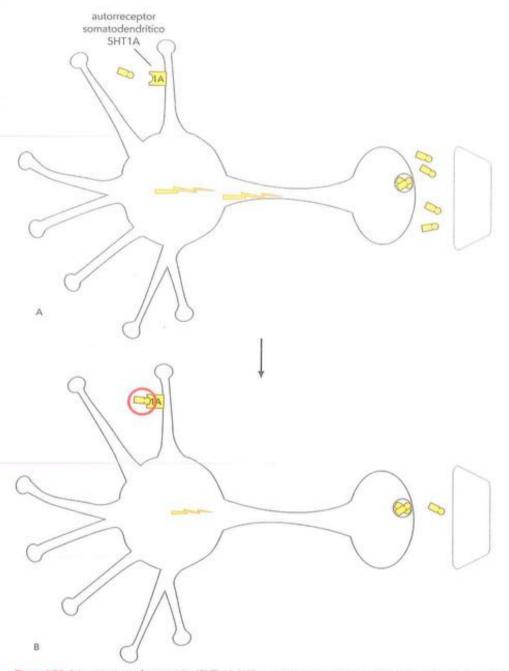


Figura 4-39 Autorreceptores de serotonina (5HT) 1A. (A) Los receptores presinápticos 5HT_{1A} son autorreceptores localizados en el cuerpo celular y dendritas, por lo que se denominan autorreceptores somatodendriticos. (B) Cuando la serotonina se libera somatodendriticamente, se une a estos receptores 5HT_{1A} y provoca una interrupción del flujo de impulsos neuronales de 5HT, representada aquí como una disminución de la actividad eléctrica y una reducción de la liberación de 5HT de la sinapsis a la derecha.

4-8) y la noradrenalina (Capítulo 6 y Figuras 6-14 a 6-16) las neuronas tienen los mismos receptores en ambos extremos, para la neurona de la serotonina, los receptores axón-terminal (con farmacología 5HT $_{\rm 10,0}$) (Figuras 4-38 y 4-41) son diferentes de los receptores somatodendríticos (con farmacología 5HT $_{\rm 1A}$ y 5HT $_{\rm 2B}$) (Figuras 4-38 a 4-40).

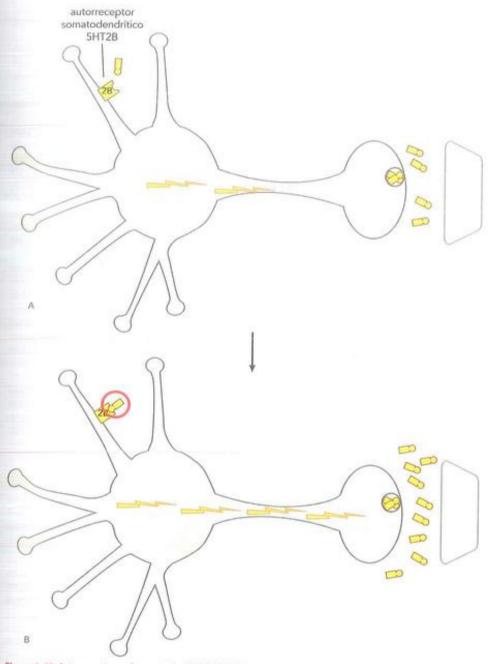


Figura 4-40 Autorreceptores de serotonina (5HT) 2B. (A) Los receptores presinápticos 5HT₂₈ son autorreceptores localizados en el cuerpo celular y dendritas, por lo que se denominan autorreceptores somatodendríticos. (B) Cuando la 5HT se libera somatodendríticamente, se une a estos receptores 5HT₂₈ y provoca un aumento del flujo de impulsos neuronales de 5HT, representado aquí como un aumento de la actividad eléctrica y de la liberación de 5HT desde la sinapsis de la derecha.

Receptores presinápticos 5HT₁₈

Situados en las dendritas y cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas en el rafe mesencefálico (Figura 4-39A), estos receptores 5HT_{LA} somatodendríticos presinápticos detectan serotonina liberada por las dendritas. Aún no se conoce bien cómo se libera la serotonina en el extremo opuesto de la neurona de donde se sitúan sus terminales nerviosos presinápticos clásicos,

pero parece ser un proceso importante para el modo en que la neurona serotoninérgica regula la liberación en el extremo presináptico.

Cuando la 5HT se libera somatodendriticamente, activa estos autorreceptores 5HT_{1A} y esto provoca una ralentización del flujo de impulsos neuronales a través de la neurona serotoninérgica y una reducción de la liberación de serotonina desde su terminal

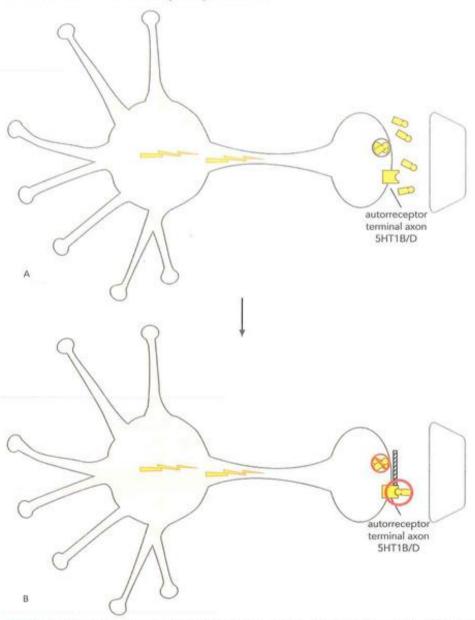


Figura 4-41 Autorreceptores de serotonina (5HT) 1B/D. Los receptores presinápticos 5HT₁₈₀ son autorreceptores localizados en el terminal del axón presináptico. Actúan detectando la presencia de 5HT en la sinapsis e interrumpiendo la liberación de más 5HT. Cuando la 5HT se acumula en la sinapsis (A), está disponible para unirse al autorreceptor, que entonces inhibe la liberación de serotonina (B).

4

axónico (Figura 4-39B). Se cree que la desregulación y desensibilización de estos autorreceptores somatodendríticos 5HT_{1A} presinápticos es fundamental para las acciones antidepresivas de los fármacos que bloquean la recaptación de serotonina (analizados en el Capítulo 7 sobre los tratamientos de los trastornos del humor).

Receptores presinápticos 5HT_{au}

Recientemente se ha descubierto que la zona somatodendrítica de las neuronas 5HT está regulada por un segundo receptor, el receptor 5HT, (Figura 4-40), que actúa en oposición al receptor 5HT₁₄. Es decir, los receptores 5HT, activan la neurona de la serotonina para provocar un mayor flujo de impulsos y una mayor liberación de serotonina en los terminales nerviosos presinápticos. Por lo tanto, en este momento parece que los receptores 5HT, son receptores de "feedforward" o postalimentación mientras que los 5HT, son receptores de "feedback" o retroalimentación negativa. Todavía no está claro qué neuronas 5HT del rafe del mesencefálico contienen receptores 5HT,,, cuáles contienen receptores 5HT, y cuáles contienen ambos. Está claro que aún queda mucho por saber sobre los receptores 5HT, y los fármacos que actúan sobre ellos. Sin embargo, ya se perfila como probable que el equilibrio entre las acciones de los receptores somatodendríticos presinápticos 5HT. frente a los receptores 5HT28 tiene relevancia para regular la cantidad de actividad y de liberación de serotonina en los terminales nerviosos presinápticos de serotonina en todo el cerebro.

Receptores presinápticos 5HT₁₀₀

Los receptores presinápticos de 5HT en el terminal axónico tienen el subtipo 5HT_{IND} y actúan como autorreceptores de retroalimentación negativa para detectar la presencia de 5HT, provocando el bloqueo de la liberación de 5HT y del flujo de impulsos neuronales de 5HT (Figura 4-41). Cuando la 5HT es detectada en la sinapsis por los receptores presinápticos de 5HT en los terminales de los axones, se produce a través de un receptor 5HT_{IND}, que también se denomina autorreceptor terminal (Figura 4-41). En el caso del autorreceptor terminal 5HT_{IND}, la ocupación de este receptor por la 5HT provoca un bloqueo de la liberación de 5HT (Figura 4-41B).

La serotonina postsináptica regula otros neurotransmisores en los circuitos cerebrales posteriores

Resulta que cada neurotransmisor no sólo controla su propia síntesis y liberación de los sitios presinápticos; cada neurotransmisor también controla las acciones de los otros neurotransmisores a través de acciones postsinápticas y redes de circuitos cerebrales. Por tanto, si cada neurotransmisor regula a todos los demás neurotransmisores, ¡la cosa se complica! Ya no podemos pensar que un neurotransmisor actúe sólo sinápticamente; los neurotransmisores también actúan trans-sinápticamente en circuitos cerebrales que controlan otros neurotransmisores y son controlados por otros neurotransmisores. Entonces, ¿cómo podemos saber cuál es el efecto neto de un fármaco que actúa en un receptor si estos receptores están por todas partes y si hacen cosas diferentes en diferentes sitios? Además, ¿cómo podemos llegar a comprender enfermedades psiquiátricas relacionadas con la serotonina si este mismo neurotransmisor hace cosas muy diferentes en diferentes circuitos y en diferentes sinapsis?

La respuesta consiste, en parte, en tomar distancia y apreciar la maravillosa complejidad de los sistemas neurotransmisores del cerebro, y entender que sólo estamos empezando a arañar la superficie de cómo estos sistemas de neurotransmisores teóricamente funcionan como sustratos de los sentimientos y emociones normales, así como de los síntomas de las enfermedades mentales. Aquí nos arriesgaremos a echar un vistazo rápido al modo en que los neurotransmisores se regulan mutuamente actuando a través de redes de neuronas que se comunican entre sí, no sólo con diferentes neurotransmisores en diferentes nodos de las diferentes redes neuronales, sino con diversos subtipos de receptores para los mismos neurotransmisores en los nodos o puntos de conexión dentro de estas redes neuronales. Hipotéticamente, cuando las redes neuronales experimentan un procesamiento de información ineficiente (es decir, cuando están "desafinadas"), esto en parte media los síntomas de las enfermedades mentales. Un corolario de esta noción es que cuando nuestros fármacos "afinan" estas redes neuronales por sus acciones en subtipos de receptores específicos, tienen potencial para mejorar la eficiencia del procesamiento de la información en estas redes neuronales, reduciendo los síntomas de las enfermedades mentales. Aunque demasiado simplificado y quizás un poco ingenuamente reduccionista en su presentación, este debate es el siguiente paso más allá de la noción, ya anticuada, de que las enfermedades mentales y los fármacos que las tratan son simplemente "desequilibrios químicos" en las sinapsis. En la neurobiología moderna de las enfermedades mentales y sus tratamientos, es mejor mantener la humildad con lo que sabemos y quizás recordar cómo el Diccionario del Diablo (de Ambrose Bierce) definió la mente en el siglo x1x:

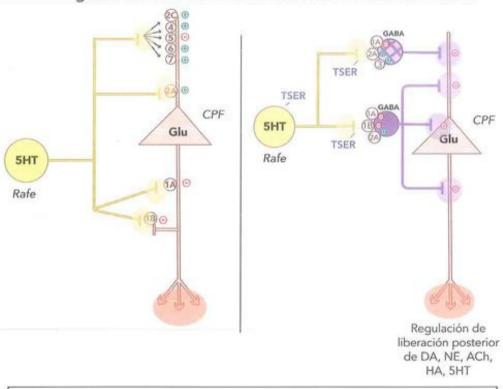
MENTE, s. Forma misteriosa de materia segregada por el cerebro. Su principal actividad consiste en el esfuerzo de conocer su propia naturaleza, siendo la inutilidad del intento debida al hecho de que la mente no cuenta más que con ella misma para llegar a conocerse.

Construcción de la red 5HT

La serotonina, como todos los neurotransmisores, interactúa con otras neuronas y con los neurotransmisores que estas neuronas liberan (Figuras 4-42 y 4-43). Por lo tanto, lo que sucede después de la liberación de serotonina depende no sólo del receptor con el que interactúa (véanse los nueve receptores de serotonina diferentes en la Figura 4-42), sino también de la neurona con la que se comunica y del neurotransmisor que libera esa neurona (ver interacciones con las neuronas de glutamato y GABA en la Figura 4-42 y con glutamato, GABA, noradrenalina (NE) dopamina (DA), histamina (HA) y acetilcolina (ACh) en la Figura 4-43). Obsérvense todas las opciones que tiene la serotonina para el control: puede excitar o inhibir

dependiendo del subtipo de receptor de serotonina en el que esté interactuando, y dependiendo de si la propia neurona postsináptica libera el neurotransmisor excitador glutamato o el neurotransmisor inhibidor GABA. Cuando la serotonina tiene neurotransmisión simultánea tanto en situaciones excitatorias como inhibitorias, ¿cuál predomina? La respuesta es que parece depender de que un receptor específico se exprese en una localización específica; la densidad de ese receptor,

Los receptores 5HT regulan la liberación de glutamato directa e indirectamente a través del GABA



inhibitoriasexcitatorias

Interneuronas GABA no parvalbúmina positivas, de potencial de acción regular (regular-spiking), de potencial de acción lento (late-spiking) o de ráfaga (burst) Interneuronas GABA parvalbúmina positivas, de potencial de acción rápido

Figura 4-42 La serotonina (5HT) regula la liberación de glutamato directa e indirectamente. La mayoría de los subtipos de receptores de 5HT son heterorreceptores postsinápticos y residen en las neuronas que liberan una cantidad indeterminada de neurotransmisores; así, la serotonina (como todos los neurotransmisores) puede regular la liberación de numerosos neurotransmisores. Izquierda: la influencia de la 5HT sobre las neuronas piramidales de glutamato puede ser excitatoria (por ejemplo, en los receptores 5HT_{2x}, 5HT_{2x}, 5HT₃, y 5HT₃, y 5HT₃, y posiblemente en los postsinápticos 5HT₁₁₈. Las neuronas de glutamato, a su vez, hacen sinapsis con las neuronas de la mayoría de los demás neurotransmisores para regular su liberación de los neurotransmisores. A la derecha: La producción de glutamato también puede ser controlada indirectamente por los receptores 5HT en las interneuronas inhibitorias GABAérgicas. Con tantas formas de estimular e inhibir las neuronas de glutamato, y con algunos receptores 5HT que tienen acciones opuestas sobre la liberación de glutamato debido a su presencia tanto en las neuronas de glutamato como en las interneuronas de GABA (premplo, 5HT_{2x}), parece que las acciones coordinadas de la 5HT en sus diversos receptores pueden servir para "afinar" la producción de glutamato y mantenería en equilibrio. Los efectos netos de la 5HT en sus diversos receptores de 9lutamato dependen de los patrones de expresión regional y celular de los subtipos de receptores de 5HT, la densidad de los receptores de 5HT y la concentración local de 5HT.

La 5HT interactúa en una red neuronal para regular todos los sistemas de neurotransmisión principales

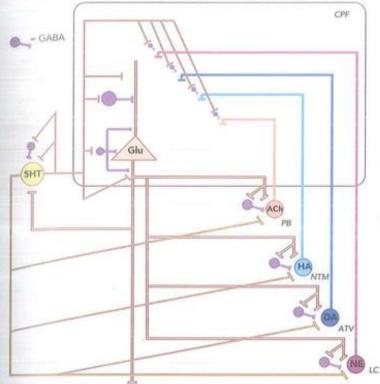


Figura 4-43 La serotonina (5HT) interactúa en una red neuronal para regular todos los sistemas de neurotransmisores principales. Los circuitos de 5HT surgen de diferentes núcleos del tallo cerebral incluyendo los núcleos dorsal y medial del rafe. Estos circuitos se proyectan a una amplia variedad de áreas cerebrales corticales y subcorticales, incluyendo el córtex prefrontal (CPF) y los loci de los cuerpos celulares de las neuronas de otros neurotransmisores, como el locus coeruleus (LC) para la noradrenalina, el área tegmental ventral (ATV) para la dopamina, el núcleo tuberomamilar del hipotálamo (NTM) para la histamina, y el cerebro anterior basal (PB) para la acetilcolina. A través de estas conexiones, la red 5HT puede modularse a si misma e influir directa e indirectamente en casi todas las demás redes de neurotransmisores. Por lo tanto, no es sorprendente que se piense que la red 5HT regula una variedad de comportamientos, incluyendo el humor, el sueño y el apetito, o que la desregulación de la red 5HT se haya implicada en muchos trastomos psiquiátricos.

siendo más probable la respuesta cuando hay densidad de receptores: la sensibilidad de un receptor a la serotonina: y la cantidad de liberación y la tasa de activación de la neurona de serotonina, ya que algunos receptores son más sensibles a niveles bajos de serotonina que otros. Por último, depende de si la interacción es directa (por ejemplo, la serotonina actúa directamente sobre una neurona de glutamato -Figura 4-42, izquierda- o una neurona GABA – Figura 4-42, derecha) o indirecta (por ejemplo, la serotonina actúa indirectamente sobre las neuronas de glutamato a través de una neurona GABA que a su vez. inerva una neurona de glutamato -Figura 4-42, derecha). La noradrenalina, dopamina, histamina y acetilcolina también pueden recibir directamente de las neuronas de serotonina, especialmente en sus cuerpos celulares, o indirectamente a través de las neuronas de glutamato y/o GABA como intermediarios (Figura 4-43). Así, se puede observar que un fármaco que actúa directamente sobre las neuronas de serotonina y sus receptores no sólo puede afectar a la serotonina, sino que puede tener profundos efectos en todos los demás neurotransmisores. Cuáles se ven afectados, con qué prioridad, y en qué lugares son cuestiones actualmente objeto de una intensa investigación. Sin embargo, estas redes y cómo están

organizadas pueden explicar por qué un fármaco que actúa primero y directamente en un receptor concreto de un de un determinado neurotransmisor puede tener profundos efectos netos sobre todo tipo de neurotransmisores. Entender un poco sobre redes neuronales también puede ser la base para empezar a comprender por qué la práctica frecuente de administrar fármacos con dos o más mecanismos de acción (o dos agentes diferentes con dos o más acciones diferentes) puede tener efectos aditivos/ sinérgicos o anuladores/antagónicos. Esto se refleja en los correspondientes efectos sobre la eficacia del fármaco y los efectos secundarios.

Receptores 5HT,

Los receptores 5HT_{IA} pueden fomentar la liberación de otros neurotransmisores (Figura 4-44). Los receptores 5HT_{IA} son siempre inhibidores, pero se localizan con mucha frecuencia en las neuronas GABA postsinápticas, lo que significa que el efecto neto posterior en este caso es realmente excitatorio (Figura 4-44). Por ejemplo, los receptores 5HT_{IA} se localizan en interneuronas GABA en el córtex prefrontal y estas interneuronas GABA actúan a su vez para inhibir la liberación de neurotransmisores de las neuronas de glutamato (véase la Figura 4-42B). Los

La liberación de noradrenalina, dopamina y acetilcolina inhibe el GABA

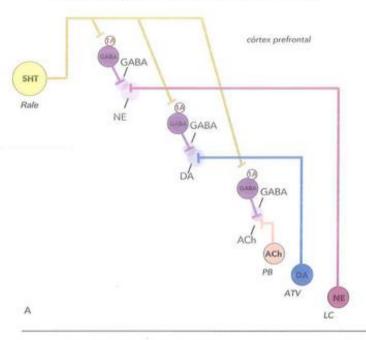
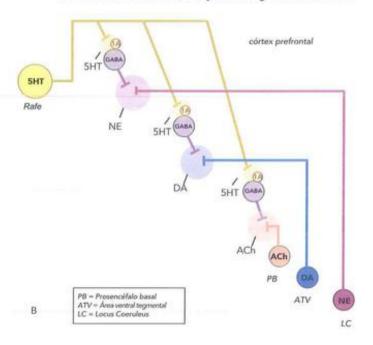


Figura 4-44 La estimulación de la serotonina (SHT) 1A aumenta indirectamente la liberación de otros neurotransmisores. (A) Los heterorreceptores SHT1A en las interneuronas GABA del córtex prefrontal pueden regular indirectamente la liberación de noradrenalina (NE), dopamina (DA) y acetilcolina (ACh). (B) La estimulación de los receptores SHT1A es inhibidora; por tanto, la unión de la serotonina en estos receptores podría reducir la producción de GABA y a su vez desinhibir la liberación noradrenalina, dopamina y acetilcolina.

La estimulación de 5HT1A aumenta la liberación de Noradrenalina, Dopamina y Acetilcolina



Regulación de 5HT1B presináptica de NE, DA, HA, y ACh en el córtex prefrontal

Liberación de neurotransmisor basal

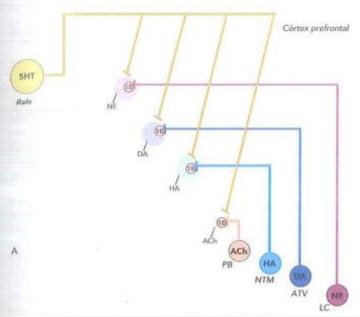
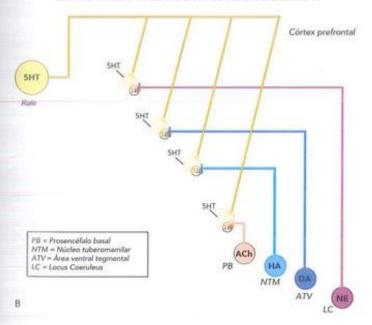


Figura 4-45 La serotonina (5HT) 1B disminuye la liberación de otros neurotransmisores. (A) Receptores 5HT1B en los terminales nerviosos presinápticos de noradrenalina (NE), dopamina (DA), acetilcolina (ACh) e histamina (HA) pueden teóricamente regular la liberación de estos neurotransmisores. (B) La estimulación de los heterorreceptores 5HT1B en las neuronas de ACh, HA, DA y NE es inhibidora; por lo tanto, la unión de la serotonina a estos receptores podria disminuir la liberación de estos neurotransmisores.

5HT1B inhibe la liberación de neurotransmisor



123

Los receptores 5HT2A regulan la liberación de glutamato - pero es complicado

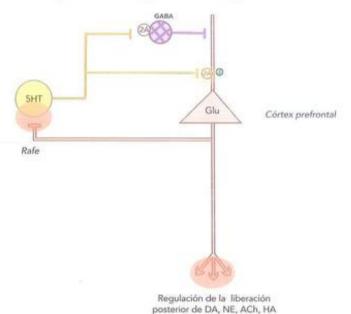


Figura 4-46 Serotonina (5HT) 2A promueve e inhibe la liberación de glutamato. Los receptores 5HT_{2A} son siempre excitatorios, pero dependiendo de su localización pueden estimular o inhibir la liberación de glutamato. (A) Los receptores 5HT₂₀ se localizan en las neuronas piramidales de glutamato, y a través de la estimulación de estos receptores pueden aumentar la liberación de glutamato. (B) Sin embargo, los receptores 5HT_{2A} también están presentes en las interneuronas GABA y cuando se estimulan causan la inhibición de glutamato. Por lo tanto, los efectos netos de la estimulación de 5HT₂₄ -o del antagonismo de 5HT₂₄- sobre la neurotransmisión del glutamato dependerá de múltiples factores, como la densidad de los receptores y la concentración local de 5HT.

Interneuronas GABA no parvalbúmina positivas, de potencial de acción regular (regular-spiking), de potencial de acción lento (late-spiking) o de ráfaga (burst) posterior de DA, NE, ACh, HA

receptores $5\mathrm{HT}_{\scriptscriptstyle 1A}$ situados en otras interneuronas GABA también inhiben la liberación de neurotransmisores de los terminales presinápticos de noradrenalina, dopamina y acetilcolina.

En la Figura 4-44A se muestra el estado inicial en el que un bajo nivel liberación tónica de GABA permite sólo un correspondiente bajo nivel de liberación de noradrenalina, dopamina y acetilcolina. Sin embargo,

4

cuando se libera serotonina en los receptores 5HT_{IA} localizados en las interneuronas GABA (Figura 4-44B), la acción de este receptor inhibe las interneuronas GABA reduciendo su liberación inhibitoria de GABA y permitiendo un aumento de la liberación de noradrenalina, dopamina y acetilcolina. Por lo tanto, la acción de la serotonina en estos receptores 5HT_{IA} facilita la liberación de noradrenalina, dopamina y acetilcolina. Como se explicará en capítulos posteriores muchos fármacos psicotrópicos que tratan la psicosis, el humor y la ansiedad son agonistas o agonistas parciales de 5HT_{IA}.

Receptores SHT₁₀

Los receptores 5HT, son inhibitorios y pueden especificamente inhibir la liberación de neurotransmisores desde noradrenalina, dopamina, histamina y acetilcolina cuando estos estos receptores se localizan en los terminales nerviosos presinápticos de estas neuronas (Figura 4-45). Cuando existe un receptor para un neurotransmisor distinto al que la neurona utiliza como neurotransmisor propio, se denomina "heterorreceptor" (literalmente, otro receptor). En caso de los receptores 5HT, presentes en los terminales nerviosos presinápticos, son inhibidores y actúan para impedir la liberación de esos otros neurotransmisores (Figura 4-45A). En la línea de base, se muestra una cierta cantidad de neurotransmisor liberado desde cuatro neuronas diferentes del córtex prefrontal: noradrenalina, dopamina, histamina y acetilcolina (Figura 4-45A). Sin embargo, cuando se libera serotonina sobre sus heterorreceptores 5HT, inhibidores presinápticos, se reduce la liberación de estos cuatro neurotransmisores (Figura 4-45B). Así, la serotonina inhibe la liberación de noradrenalina, dopamina, histamina y acetilcolina en los receptores 5HT₁₈. Algunos agentes conocidos como antagonistas de 5HT, que pueden así potenciar la liberación de estos cuatro neurotransmisores se utilizan para tratar la depresión y se analizan en el Capítulo 7 sobre tratamientos farmacológicos para los trastornos del humor.

Receptores 5HT.

Los receptores 5HT_{2A} pueden tanto potenciar como inhíbir la liberación de otros neurotransmisores. Es decir, aunque los receptores 5HT_{2A} son siempre excitatorios, la variabilidad de su ubicación en el cerebro significa que estos receptores pueden facilitar e inhibir la liberación de varios neurotransmisores. Por ejemplo, cuando los receptores 5HT_{2A} se localizan en las neuronas de glutamato, generalmente en las dendritas apicales de las neuronas de glutamato, son excitatorios, y dan lugar a la liberación de glutamato excitatorio (Figura 4-46A). Por otro lado, cuando los receptores 5HT_{2A} se localizan en interneuronas GABA que inervan a las neuronas de glutamato, la entrada excitatoria de 5HT_{2A} a la interneurona GABA provoca la liberación de GABA, y este GABA es inhibidor de la neurona de glutamato que

inerva, con efectos opuestos en las neuronas descendentes al glutamato (Figura 4-46B). Muchos fármacos que tratan la psicosis y el humor tienen propiedades antagonistas de la 5HT_{2x} y se exponen ampliamente en el Capítulo 5 sobre fármacos para la psicosis y en el Capítulo 7 sobre fármacos para el humor. Además, la mayoría de los alucinógenos tienen propiedades agonistas 5HT_{2x} (esto se expone en el Capítulo 13 sobre el abuso de sustancias).

Receptores 5HT...

Los receptores 5HT, generalmente inhiben la liberación de los neurotransmisores posteriores. Los receptores 5HT, son excitatorios, postsinápticos, y están presentes sobre todo en las interneuronas GABA (Figuras 4-47A y 4-47B). Esto significa que los receptores 5HT, tienen efectos inhibitorios netos dondequiera vayan sus interneuronas GABA. Por ejemplo, cuando las interneuronas GABA con receptores 5HT, en ellas inervan neuronas de noradrenalina o dopamina, el efecto neto de la 5HT es inhibir la liberación de noradrenalina y dopamina (compárense los niveles basales de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal en la Figura 4-47A con los niveles de noradrenalina y dopamina tras la liberación de serotonina en los receptores 5HT3c en la Figura 4-47B). Los agonistas de los 5HT, pueden tratar la obesidad y los antagonistas de los receptores 5HT, tratan la psicosis y los trastornos del humor.

Receptores 5HT,

Los receptores 5HT, se localizan en la zona de activación del hemorreceptor del tallo cerebral fuera de la barrera hematoencefálica y son bien conocidos por su papel en las náuseas y los vómitos de origen central. Sin embargo, en otras partes del sistema nervioso central, especialmente en la corteza prefrontal, los receptores 5HT. están localizados en un tipo particular de interneurona GABA (concretamente la que tiene las propiedades de no unirse a un colorante de calcio llamado parvalbúmina, y que además tiene un patrón de activación o disparo característico de las interneuronas GABA, a saber de potencial de acción regular (regular-spiking), de potencial de acción lento (late-spiking) o de ráfaga (burst), véase la Figura 4-42, derecha). Al igual que los receptores 5HT... los receptores 5HT, son excitatorios sobre las neuronas GABA que inervan, lo que significa que los receptores 5HT. también ejercen efectos inhibitorios netos dondequiera que vayan sus interneuronas GABA.

Los receptores 5HT₃ inhiben específicamente la liberación de acetilcolina y noradrenalina a nivel cortical (Figura 4-48). Es decir, las interneuronas que contienen receptores 5HT₃ terminan en las terminaciones nerviosas de neuronas presinápticas de acetilcolina y noradrenalina para inhibírlas (ver el estado de base con un bajo nivel de liberación de GABA que permite un bajo nivel de liberación de acetilcolina y noradrenalina en la Figura 4-48A). La liberación de acetilcolina y

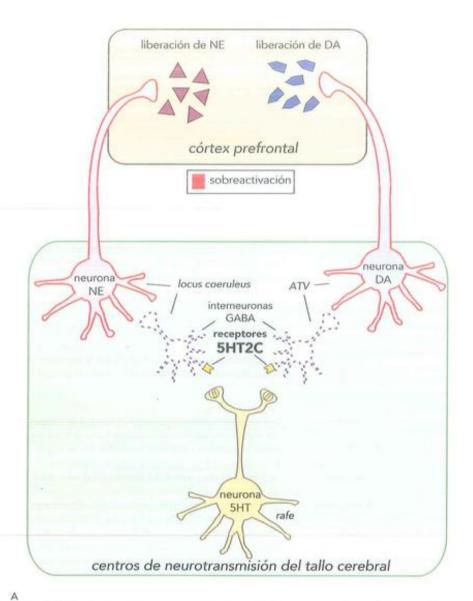


Figura 4-47A Estimulación de la serotonina (5HT) 2C, parte 1. Los receptores 5HT_{2C} excitatorios están presentes sobre todo en las interneuronas GABA. Cuando la serotonina está ausente, los receptores GABA no se estimulan y, por lo tanto, las neuronas descendentes, en este caso las neuronas de noradrenalina (NE) y dopamina (DA) que se proyectan al córtex prefrontal, están activas.

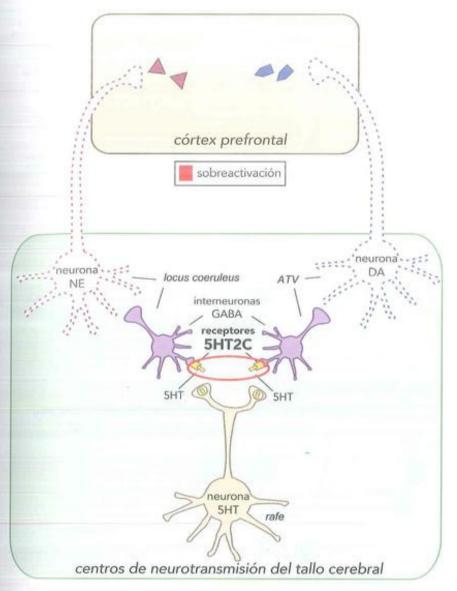
noradrenalina se reduce cuando la liberación de GABA se incrementa por la serotonina que excita la interneurona en los receptores 5HT₃ excitatorios (Figura 4-48B). Así, la serotonina que actúa en los receptores 5HT₃ inhibe tanto la liberación de acetilcolina como de noradrenalina. Los antagonistas del 5HT₃, incluidos algunos fármacos que tratan la depresión, tendrían el efecto contrario, es decir, aumentar la liberación de acetilcolina y noradrenalina (que se analiza en el Capítulo 7).

Uno de los controles reguladores más importantes sobre la producción de glutamato excitatorio desde el córtex prefrontal es la inhibición tónica por parte de las interneuronas GABA que reciben la entrada de 5HT sobre sus receptores 5HT, (Figura 4-49A). Cuando se incrementa la entrada de 5HT sobre estos receptores 5HT, la tasa de activación o disparo de la neurona piramidal glutamatérgica disminuye (Figura 4-49B). Esto no sólo reduce los efectos

m

de

GA



B

Figura 4-47B Estimulación de la serotonina (5HT) 2C, parte 2. La unión de la serotonina a los receptores 5HT_{2c} en las interneuronas GABA inhibe la liberación de noradrenalina (NE) y dopamina (DA) en el córtex prefrontal.

excitatorios del glutamato en multitud de sitios que inerva, también reduce específicamente el circuito de retroalimentación excitatorio del glutamato sobre las neuronas de serotonina a nivel del rafe mesencefálico (Figura 4-49B). Por tanto, este circuito no sólo muestra el glutamato que regula la serotonina (es decir, reducción de la liberación de glutamato por las acciones del receptor 5HT, en las interneuronas GABA), sino que también demuestra una forma en la

que el glutamato regula recíprocamente la serotonina (es decir, en un circuito de retroalimentación que normalmente excita la liberación de serotonina por la acción glutamatérgica sobre los cuerpos celulares de la serotonina en el rafe, pero que ahora queda reducida debido a la inhibición de la liberación de glutamato por la serotonina). Este es solo un simple ejemplo de regulación recíproca de los neurotransmisores.

Liberación de neurotransmisor basal

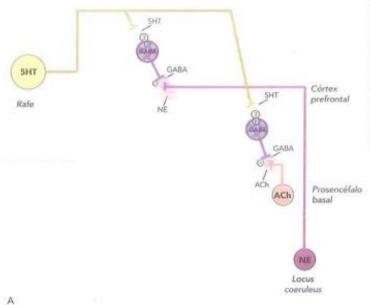
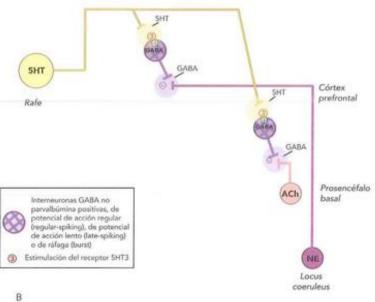


Figura 4-48 La estimulación de serotonina (5HT) 3 inhibe la liberación de noradrenalina y acetilcolina. Los receptores 5HT, excitatorios localizados en los terminales de las interneuronas GABA del cortex prefrontal pueden regular la liberación de noradrenalina (NE) y acetilcolina (ACh). (A) A nivel basal, la liberación tónica de GABA permite un bajo nivel de liberación de NE y ACh. (B) Cuando se libera 5HT, se une a los receptores 5HT, en neuronas GABAérgicas, provocando la liberación fásica de GABA en las neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, reduciendo así la liberación de NE y ACh, respectivamente.

Los receptores 5HT3 inhiben la liberación de noradrenalina y acetilcolina



Serotonina y glutamato se regulan entre sí

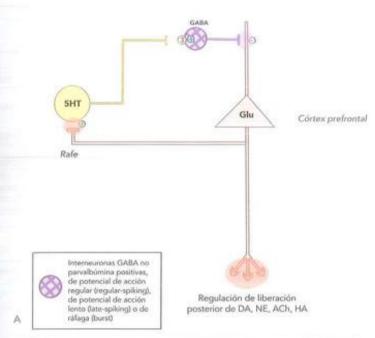
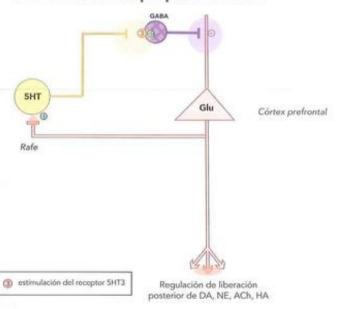


Figura 4-49 La estimulación de serotonina (SHT) 3 inhibe la liberación de serotonina. Los receptores 5HT, excitatorios localizados en los terminales de las interneuronas GABA del cortex prefrontal pueden regular la liberación de glutamato, y el glutamato, a su vez, puede regular la liberación de serotonina. (A) A nivel basal, la liberación de serotonina de bajo nivel estimula los receptores 5HT3 de las interneuronas GABA, que hacen sinapsis con las neuronas piramidales de glutamato. La liberación de glutamato posterior regula la liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NE), acetilcolina (ACh) e histamina (HA). El glutamato también regula la liberación de 5HT en el rafe. (B) Cuando las concentraciones de 5HT son mayores, la estimulación en los receptores SHT, en las interneuronas GABA aumenta la liberación de GABA. El GABA, a su vez a su vez, inhibe las neuronas piramidales de glutamato, reduciendo la producción de glutamato. La disminución de la liberación de glutamato excitatorio significa que puede haber una disminución resultante en la liberación de neurotransmisores, incluyendo 5HT.

Las acciones de serotonina en los receptores 5HT3 recuden su propia liberación



Receptores 5HT

Los receptores 5HT₆ son postsinápticos y podrían ser reguladores clave de la liberación de acetilcolina y de los procesos cognitivos. El bloqueo de este receptor mejora el aprendizaje y la memoria en ensayos en animales. Los antagonistas 5HT₆ han sido propuestos como nuevos agentes procognitivos para los síntomas cognitivos de esquizofrenia, Alzheimer y otros trastornos.

Receptores 5HT,

Los receptores 5HT, son postsinápticos, excitatorios y suelen estar localizados en interneuronas GABA inhibitorias, al igual que lo anteriormente explicado para los receptores 5HT₁₂, 5HT_{xc} y 5HT₃. Al igual que estos otros receptores localizados en interneuronas GABA, los receptores 5HT, generalmente inhiben la liberación de

neurotransmisores descendentes. Los receptores 5HT, inhiben especificamente la liberación de glutamato a nivel cortical (Figura 4-50B). Es decir, las interneuronas corticales que contienen receptores 5HT, terminan en las dendritas apicales de neuronas piramidales glutamatérgicas (véase el estado de referencia con un nivel normal de liberación de glutamato en ausencia de la activación del receptor 5HT, en la Figura 4-50A). Cuando la serotonina se une a los receptores 5HT, en estas interneuronas corticales GABA se inhibe la producción de glutamato (Figura 4-50B).

Los receptores 5HT, también regulan la liberación de serotonina a nivel del rafe cerebral (Figuras 4-51A y 4-51B). Es decir, un colateral recurrente de la neurona de serotonina entra en el circuito hacia atrás para inervar una neurona GABA que inerva el cuerpo celular de la neurona

Liberación de glutamato basal

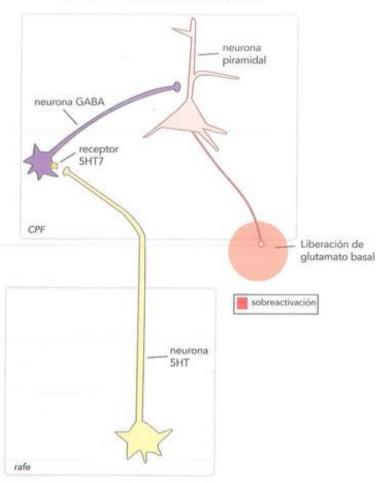


Figura 4-50A. La estimulación de serotonina (5HT)7 inhibe la liberación de glutamato, parte 1. Los receptores 5HT, se localizan en las interneuronas GABA que hacen sinapsis con las neuronas piramidales de glutamato. En ausencia de serotonina, la liberación tónica de GABA provoca una liberación normal de alutamato.

(F

de

trat må:

Si bi

5HT7 inhibe la liberación de glutamato

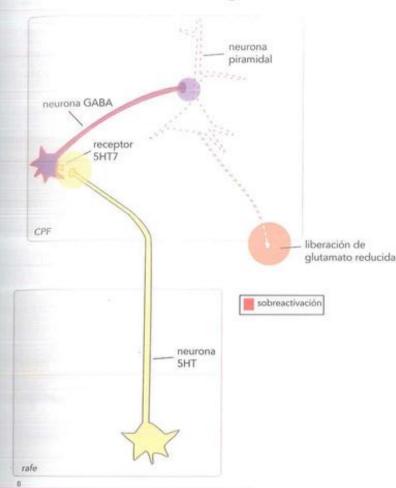


Figura 4-50B. La estimulación de serotonina (5HT)7 inhibe la liberación de glutamato, parte 2. Cuando la serotonina se une a los receptores 5HT, en las interneuronas GABA, la liberación fásica de GABA conduce a la inhibición de la liberación de glutamato.

serotoninérgica. A nivel basal, la liberación de serotonina no se ve afectada por este sistema de retroalimentación (Figura 4-51A). Sin embargo, cuando la liberación de serotonina se eleva, esto activa la liberación de serotonina del colateral recurrente, estimulando el receptor 5HT, allí (Figura 4-51B). Esto activa la liberación de GABA, que a su vez inhibe la liberación de serotonina mediante sus acciones inhibitorias en el cuerpo celular de la neurona de la serotonina (Figura 4-51B).

Los antagonistas del 5HT, se utilizan para el tratamiento de la psicosis y del humor y se analizan con más detalle en el Capítulo 7.

La hipótesis de la hiperfunción de la serotonina en la psicosis

Si bien el fulgor de la hipótesis dopaminérgica nos cegó a algunos ante la posibilidad de explicaciones alternativas de la psicosis, generó un dilema para los pacientes con psicosis derivada de la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer, ya que el tratamiento con bloqueadores $\mathrm{D_2}$ es perjudicial para estos pacientes, aumentando el riesgo de ictus y muerte en la enfermedad de Alzheimer. Hasta hace poco, el dogma dictaba que todas las psicosis se debían a un exceso de dopamina mesolímbica y que todos los tratamientos debían bloquear los receptores $\mathrm{D_2}$ en esa zona. Aunque esta caracterización funcionaba bien para los pacientes con esquizofrenia, obviamente no era ideal para los pacientes con psicosis en la enfermedad de Parkinson o en la demencia, ya que los únicos fármacos disponibles para la psicosis estaban relativamente contraindicados para ellos.

A pesar de que los receptores de serotonina y las sinapsis son ubicuos en todo el cerebro, la hipótesis de la hiperfunción de la serotonina sugiere que la psicosis puede

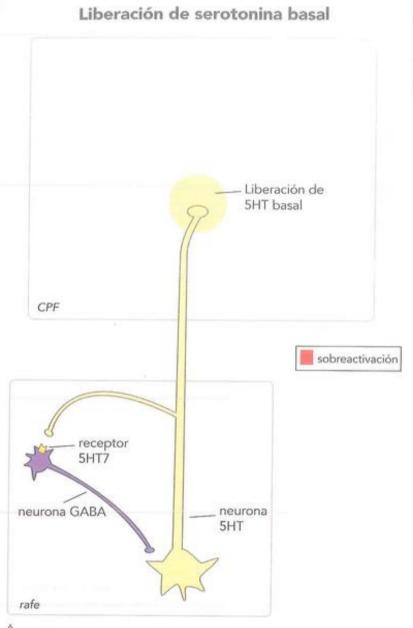


Figura 4-51A. La estimulación de serotonina (5HT) 7 inhibe la liberación de serotonina, parte 1. Los receptores SHT, excitatorios situados en los terminales de las interneuronas GABA en el rafe pueden regular la liberación de serotonina. Cuando los receptores SHT, no están ocupados, la serotonina se libera en el córtex prefrontal (CPF).

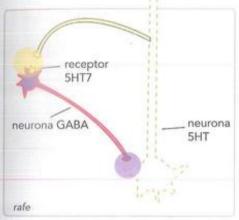
estar causada por un desequilibrio en la estimulación de los receptores excitadores de los receptores 5HT_{2A} de las neuronas piramidales de glutamato que se han mencionado anteriormente, que inervan directamente el ATV/neuronas dopaminérgicas del centro integrado mesostriatal y neuronas del córtex visual (Figuras 4-52A-D y Figuras 4-53 a 4-55). Los alucinógenos LSD, mescalina y la psilocibina, que son todos potentes

agonistas de la 5HT_{2A}, son conocidos por inducir psicosis, experiencias disociativas y especialmente alucinaciones visuales estimulando en exceso los receptores 5HT_{2A} del córtex prefrontal y visual (comparar las Figuras 4-52A y 4-52B; ver también la Figura 4-53). Estos síntomas pueden bloquearse con antagonistas de la 5HT_{2A}, lo que demuestra que los alucinógenos causan psicosis mediante la estimulación de 5HT_{2A}.

5HT7 inhibe la liberación de serotonina



Figura 4-518 La estimulación de serotonina (5HT) 7 inhibe la liberación de serotonina, parte 2. Cuando la serotonina se une a los receptores 5HT, que inervan las neuronas GABA en el núcleo del rafe, esto provoca la liberación de GABA inhibitorio, que entonces desactiva la liberación de serotonina.



La estimulación de receptores 5HT7 en el rafe reduce la liberación de serotonina

El siguiente paso en la hipótesis de la hiperfunción de la serotonina por la que la sobreestimulación de la 5HT_{3A} causa psicosis procede del trabajo en la psicosis de la enfermedad de Parkinson (PDP), que afecta a la mitad de los pacientes de Parkinson, especialmente en las fases más avanzadas de la enfermedad. Los exámenes postmortem, así como de neuroimagen en pacientes vivos con PDP han demostrado no sólo la pérdida de terminales nerviosos de dopamina en el estriado motor de la vía nigroestriatal que causa los síntomas motores clásicos de la enfermedad de Parkinson sino también la pérdida de terminales nerviosos de serotonina en el córtex prefrontal y visual (Figura 4-52C). Esta pérdida

de serotonina y de terminales nerviosos de serotonina da lugar a una regulación excesiva y demasiados receptores 5HT_{2A} en el córtex, quizás un intento inútil de superar la pérdida de serotonina (Figura 4-52C). La saturación de receptores 5HT_{2A} conduce a un desequilibrio en sus acciones excitatorias sobre dendritas de glutamato de la serotonina restante en el córtex, y en consecuencia, los síntomas de la psicosis (Figuras 4-52C y 4-54). Los fármacos con acciones antagonistas de 5HT_{2A} pueden bloquear estos síntomas de la PDP, como se explicará con más detalle en el Capítulo 5 sobre medicamentos para psicosis. Estas observaciones apoyan la hipótesis de la hiperfunción de

Estado basal

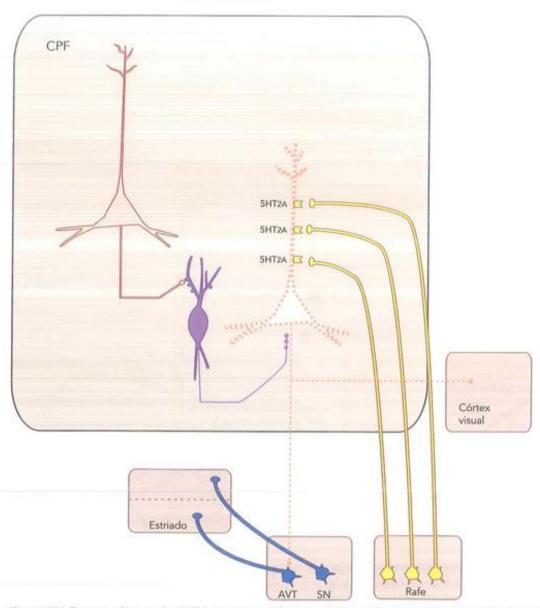
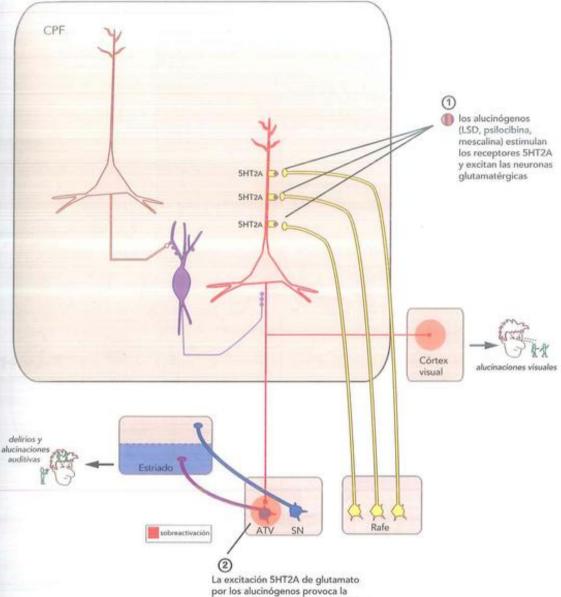


Figura 4-52A Receptores de serotonina (5HT) 2A y psicosis, estado basal. Las neuronas piramidales glutamatérgicas del córtex prefrontal (CPF) se proyectan al área tegmental ventral (ATV) y al córtex visual. La actividad de las neuronas piramidales glutamatérgicas está regulada por neuronas serotoninérgicas que se proyectan desde el núcleo del rafe, así como por interneuronas GABA en el CPF. En estado basal, cuando los receptores excitatorios 5HT_{2A} no se estimulan y la neurotransmisión GABA es tónica, las neuronas glutamatérgicas no están activas.

la serotonina en la psicosis al demostrar que la PDP está relacionada con la hiperfunción de la serotonina en los receptores 5HT_{2A} que resulta del mal funcionamiento y la sobre regulación de los receptores 5HT_{2A} por el proceso de la enfermedad de Parkinson.

La psicosis en la demencia y su relación con la hiperfunción de la serotonina en los receptores 5HT_{2A} parece ser diferente de lo que ocurre con la psicosis o PDP por alucinógenos, donde se postula una sobreestimulación de los receptores 5HT_{2A}. En la psicosis

Psicosis por alucinógenos



La excitación 5HTZA de glutamato por los alucinógenos provoca la hiperactividad de la DA mesolímbica y psicosis

Figura 4-52B Receptores de serotonina (5HT) 2A y psicosis, alucinógenos. Los alucinógenos como el LSD, la psilocibina y la mescalina son agonistas 5HT_{2A}. (1) Cuando estos agentes estimulan los receptores 5HT_{2A} en las neuronas piramidales glutamatérgicas del córtex prefrontal (CPF), esto provoca la sobreactivación de la neurona glutamatérgica. (2) La liberación resultante de glutamato en el área tegmental ventral (ATV) provoca hiperactividad de la vía mesolímbica dopaminérgica (DA), lo que da lugar a delirios y alucinaciones auditivas. La liberación excesiva de glutamato en el córtex visual puede provocar alucinaciones visuales.

asociada a demencia no hay evidencia consistente para la sobre regulación de los receptores 5HT_{2A} como en la PDP. En cambio, en la demencia, la acumulación de

placas, ovillos y cuerpos de Lewy, así como el daño de los accidentes cerebrovasculares, hipotéticamente deja fuera de combate a las neuronas corticales y conduce

Psicosis en enfermedad de Parkinson

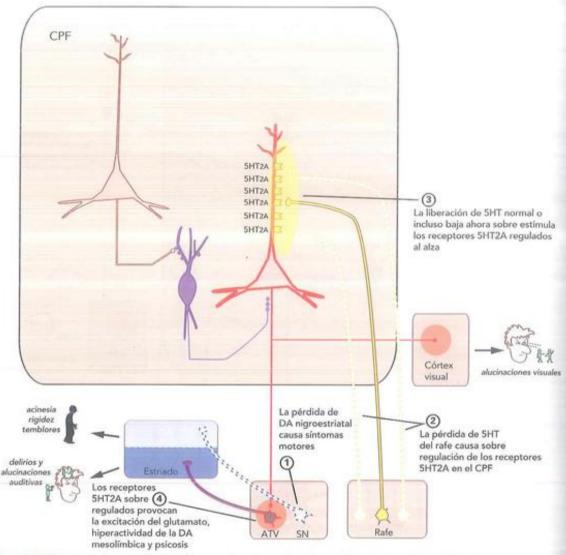


Figura 4-52C Receptores de serotonina (5HT) 2A y psicosis; psicosis en la enfermedad de Parkinson. (1) La pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales provoca los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, como acinesia, rigidez y temblores. (2) La enfermedad de Parkinson también provoca la pérdida de neuronas serotoninérgicas que se proyectan desde el rafe hasta el córtex prefrontal (CPF). (3) Esto conduce a la regulación al alza de los receptores 5HT_{2A}, en cuyo caso la liberación de serotonina normal o incluso baja puede sobre estimular estos receptores, causando la sobreactivación de la neurona piramidal glutamatérgica. (4) La liberación excesiva de glutamato en el área tegmental ventral (ATV) provoca la hiperactividad de la vía mesolímbica dopaminérgica, lo que provoca delirios y alucinaciones auditivas. La liberación excesiva de glutamato en el córtex visual puede provocar alucinaciones visuales.

a una falta de inhibición de las neuronas de glutamato supervivientes (Figura 4-29C y Figura 4-52D). Si no hay suficiente inhibición GABA para contrarrestar la estimulación normal de 5HT_{2A} que llega a las neuronas de glutamato supervivientes que se proyectan al centro

integrado ATV/mesostriado y al córtex visual, esa producción aumentada teóricamente causa psicosis en estos pacientes con demencia (Figura 4-52D y 4-55). En la actualidad se sabe que el antagonismo selectivo de la 5HT_{2A} reduce la psicosis asociada a la demencia.

Psicosis en demencia

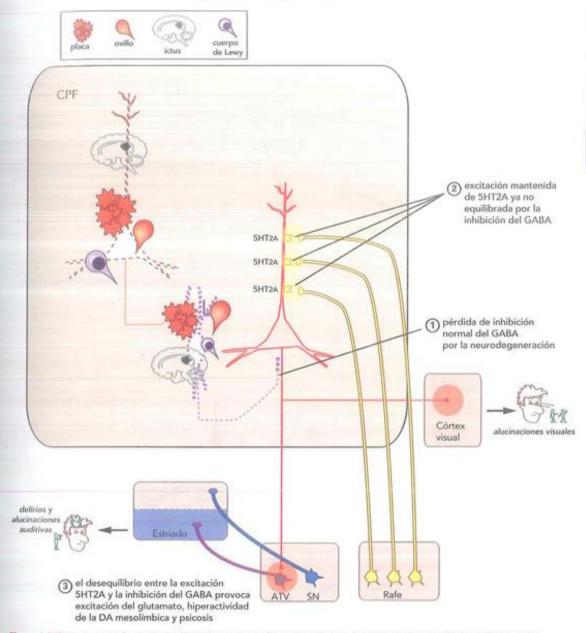


Figura 4-52D Receptores de serotonina (5HT) 2A y psicosis, demencia. (1) La acumulación de placas amiloides, ovillos tau y/o cuerpos de Lewy así como el daño causado por los accidentes cerebrovasculares, puede destruir algunas neuronas piramidales glutamatérgicas e interneuronas GABA áfegicas mientras que otras quedan intactas. La pérdida de la inhibición GABA altera el equilibrio del control de las neuronas piramidales glutamatérgicas. (2) Cuando los efectos de la estimulación de los receptores 5HT_{2A} excitatorios no son contrarrestados por la inhibición del GABA, se produce un aumento neto de la neurotransmisión glutamatérgica. (3) La liberación excesiva de glutamato en el área tegmental ventral (ATV) provoca la hiperactividad de la vía mesolímbica dopaminérgica, lo que provoca delirios y alucinaciones auditivas. La liberación excesiva de glutamato en el córtex visual puede provocar alucinaciones visuales.

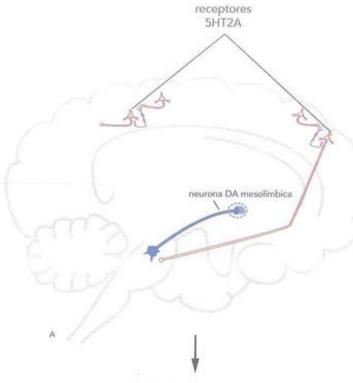


Figura 4-53 Receptores de serotonina (SHT) 2A y psicosis, alucinógenos. (A) Aqui se muestra una via glutamatérgica córticocerebral que se proyecta desde el córtex prefrontal al área tegmental ventral (ATV), y una vía glutamatérgica cortico-cortical indirecta en el córtex visual. La actividad de ambas vías está regulada por neuronas serotoninérgicas que se proyectan desde el núcleo del rafe así como por interneuronas GABA en el córtex prefrontal. En la linea de base, la estimulación normal de los receptores excitatorios 5HT_{2A} en las neuronas de glutamato se equilibra con la estimulación tónica de los receptores GABA en las mismas neuronas; el efecto neto es, por tanto, una activación normal de las neuronas glutamatérgicas. (B) Los alucinógenos como el LSD, la psilocibina y la mescalina son agonistas 5HT_{2A}, Cuando estos agentes estimulan los receptores 5HT_{2A} en neuronas piramidales glutamatérgicas en el cortex prefrontal, se produce una sobreactivación de las neuronas de glutamato. El exceso de liberación de glutamato en el ATV provoca hiperactividad de la via mesolímbica de la dopamina (DA), lo que da lugar a delirios y alucinaciones auditivas. La liberación excesiva de glutamato en el córtex visual puede provocar alucinaciones visuales.



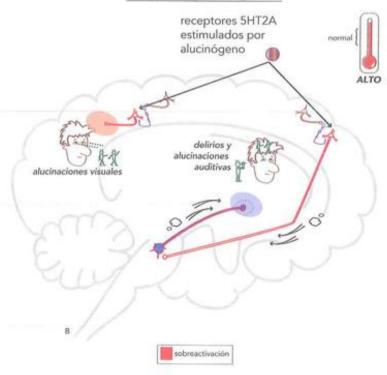
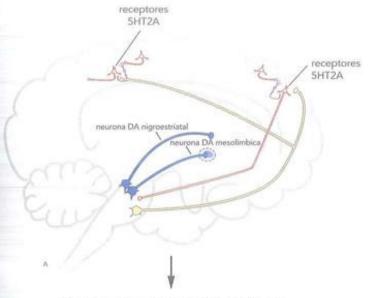


Fig glut glut que non GAE neur temi córte

ехсе

aluci



Psicosis en la enfermedad de Parkinson

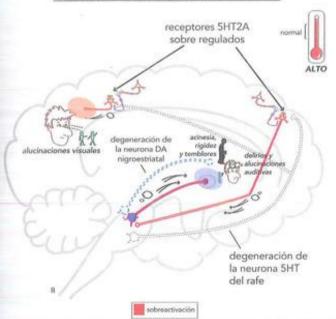


Figura 4-54 Receptores de serotonina (5HT) 2A y psicosis; psicosis en la enfermedad de Parkinson. (A) Aquí se muestra una vía glutamatérgica cortico-troncoencefálica que se proyecta desde el córtex prefrontal hasta el área tegmental ventral (ATV), y una vía glutamatérgica cortico-cortical indirecta en el córtex visual. La actividad de ambas vías está regulada por neuronas serotoninérgicas que se proyectan desde el núcleo del rafe así como por interneuronas GABA en el córtex prefrontal. En la línea de base, la estimulación normal de los receptores 5HT_{2A} excitatorios en las neuronas de glutamato se equilibra con la estimulación tónica de los receptores GABA en las mismas neuronas; el efecto neto es, por tanto, la activación normal de las neuronas glutamatérgicas. (B) La pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriatales provoca los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, como acinesia, rigidez y temblor. La enfermedad de Parkinson también provoca la pérdida de neuronas serotoninérgicas que se proyectan desde el rafe hasta el córtex prefrontal y córtex visual. Esto conduce a la regulación de los receptores 5HT_{2A} en las neuronas piramidales glutamatérgicas del córtex prefrontal, en cuyo caso la liberación de serotonina normal o incluso baja puede sobre estimular estos receptores. La liberación excesiva de glutamato en el ATV provoca la hiperactividad de la vía mesolimbica de la dopamina (DA), lo que da lugar a delirios y alucinaciones auditivas. La liberación excesiva de glutamato en el córtex visual puede provocar alucinaciones visuales.

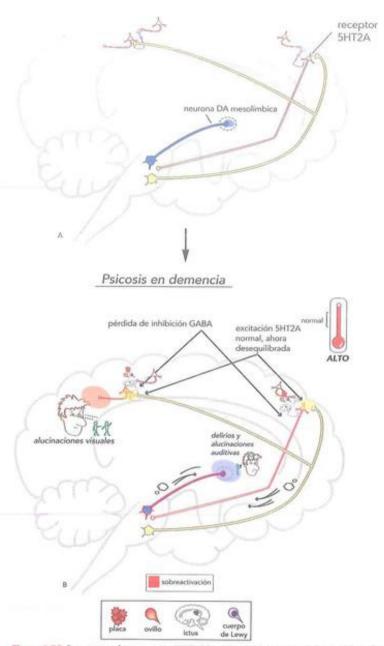


Figura 4-55 Receptores de serotonina (5HT) 2A y psicosis, demencia. (A) Aqui se muestra una vía glutamatérgica cortico-troncoencefálica que se proyecta desde el córtex prefrontal al área tegmental ventral (ATV), y una vía glutamatérgica indirecta cortico-cortical en el córtex visual. La actividad de ambas vías está regulada por neuronas serotoninérgicas que se proyectan desde el núcleo del rafe, así como por interneuronas GABA en el córtex prefrontal. A nivel basal, la estimulación normal de los receptores 5HT, excitatorios en las neuronas de glutamato se equilibra con la estimulación tónica de los receptores GABA en las mismas neuronas; el efecto neto es, por tanto, la activación normal de las neuronas glutamatérgicas. (B) La acumulación de placas amiloides, ovillos de tau y/o cuerpos de Lewy, así como los daños causados por los accidentes cerebrovasculares, pueden destruir algunas neuronas piramidales glutamatérgicas e interneuronas GABA mientras que otras quedan intactas. Cuando los efectos de la estimulación de los receptores excitatorios 5HT, no son contrarrestados por la inhibición del GABA, se produce un aumento neto de la neurotransmisión glutamatérgica. La liberación excesiva de glutamato en el ATV provoca la hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbica, lo que provoca delirios y alucinaciones auditivas. La liberación excesiva de glutamato en el córtex visual puede provocar alucinaciones visuales.

de l

prov

la vi La ii

140

Presumiblemente esto se debe a la disminución de la estimulación normal de 5HT_{2A} sobre las neuronas de glutamato supervivientes que han perdido su inhibición GABA por la neurodegeneración. Esto podría reequilibrar la producción de las neuronas de glutamato supervivientes, de modo que el antagonismo de la 5HT_{2A} y su estimulación neuronal compense la pérdida de inhibición GABA. El tratamiento con antagonistas de la 5HT_{2A} de la psicosis se discutirá con más detalle en el Capitulo 5 y en el Capítulo 12 sobre el tratamiento de los síntomas conductuales de la demencia.

Vinculación de la hipótesis de la psicosis por la hiperfunción serotoninérgica en los receptores 5HT_{2A} con la hipótesis dopaminérgica de la psicosis

¿Cuáles son las consecuencias para la actividad dopaminérgica de la hipotética estimulación excesiva o desequilibrada de los 5HT_{2A} en las neuronas piramidales glutamatérgicas? La respuesta es que, en teoría, conduce a la misma hiperactividad dopaminérgica ya comentada anteriormente para la hipótesis dopaminérgica de la psicosis y para la hipótesis de la hipofunción del NMDA de la psicosis (Figuras 4-52 hasta la 4-55).

Es decir, cuando las neuronas de glutamato que inervan directamente las neuronas dopaminérgicas del ATV pierden su entrada de serotonina debido a la neurodegeneración de las neuronas serotoninérgicas en la enfermedad de Parkinson, o su inhibición GABA por una neurodegeneración de cualquier origen, se vuelven hiperactivas y estimulan en exceso la liberación de dopamina desde las proyecciones mesoestriatales de esas neuronas dopaminérgicas (Figuras 4-52 a 4-55), tal como ocurre en la esquizofrenia.

Resumen y conclusiones sobre la dopamina, NMDA y la neurotransmisión de serotonina en la psicosis

En resumen, hay tres vías interconectadas teóricamente relacionadas con las alucinaciones y los delirios:

- Hiperactividad de la dopamina en los receptores D, en la vía mesolímbica/mesostriatal, que se extiende desde el eje integrado ATV/mesostriado hasta el estriado ventral.
- (2) Hipoactividad de los receptores NMDA en las interneuronas con pérdida de inhibición GABAérgica en el córtex prefrontal.
- Hiperactividad/desequilibrio de la serotonina en los receptores 5HT_{2A} en las neuronas de glutamato en el córtex cerebral.

Las tres redes neuronales y los neurotransmisores están vinculados entre sí, y tanto las acciones de los receptores 5HT_{2x} como NMDA pueden provocar hipotéticamente una hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbica descendente. La intervención en cualquier nodo de este circuito

disfuncional de la psicosis podría resultar teóricamente terapéutica para la psicosis de múltiples orígenes.

LA ESQUIZOFRENIA COMO EL TRASTORNO PSICÓTICO PROTOTÍPICO

La esquizofrenia puede considerarse el trastorno psicótico prototípico, ya que es el más común y más conocido y manifiesta los síntomas psicóticos clásicos. La esquizofrenia afecta a alrededor del 1% de la población en todo el mundo y es una de las enfermedades más devastadoras. Su aparición en la adolescencia y en los primeros años de la edad adulta coincide con los años de la vida que deberían ser los más dinámicos y formativos. No obstante, esta enfermedad tiene un curso crónico, con una marcada discapacidad funcional de por vida, una disminución de la esperanza de vida de 25 a 30 años, y una alarmante tasa de mortalidad que es de tres a cuatro veces mayor que la de la población general. Para colmo de males, el 5% de los pacientes con esquizofrenia termina cometiendo suicidio. Aunque los tratamientos descritos en este libro mejoran los síntomas, en la mayoría de los casos no devuelven la funcionalidad, ni reducen necesariamente de forma adecuada la angustia que los pacientes y sus familias sienten por los estragos de esta enfermedad.

La esquizofrenia, por definición, es una perturbación que debe durar 6 meses o más, incluyendo al menos un mes de síntomas positivos (es decir, delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento muy desorganizado o catatónico) o síntomas negativos.

Los síntomas positivos se enumeran en la Tabla 4-3 y se muestran en la Figura 4-56. Estos síntomas de la esquizofrenia a menudo se ven enfatizados ya que pueden ser dramáticos, pueden estallar repentinamente cuando un paciente se descompensa en un episodio psicótico (a menudo llamado "brote" psicótico, como en la ruptura de la realidad), y son los síntomas que se tratan más eficazmente con medicamentos. Los delirios son un tipo de síntoma positivo, y suelen implicar una interpretación errónea de las percepciones o experiencias. El contenido más común de un delirio en la esquizofrenia es persecutorio, pero puede incluir una variedad de otros temas incluyendo lo referencial (es decir, pensar erróneamente que algo se refiere a uno mismo), somático, religioso o grandioso. Las alucinaciones son también un tipo de síntoma positivo (Tabla 4-3) y pueden producirse en cualquier modalidad sensorial (auditiva, visual, olfativa, gustativa y táctil) pero las alucinaciones auditivas son, con mucho, las más comunes y características de la esquizofrenia. Los sintomas positivos suelen reflejar un exceso de funciones normales y además de los delirios y las alucinaciones pueden incluir distorsiones o exageraciones del lenguaje y de la

comunicación (desorganización del discurso) así como del comportamiento (extremadamente desorganizado, catatónico o agitado). Los síntomas positivos son bien conocidos porque resultan dramáticos, suelen ser el motivo para llevar a un paciente a atención médica profesional y también dan lugar a intervenciones legales; además, son el objetivo principal de los tratamientos farmacológicos para esquizofrenia.

Los síntomas negativos se enumeran en las Tablas 4-4 y 4-5 y se muestran en la Figura 4-56. Clásicamente, se distinguen cinco tipos de síntomas negativos, y todos comienzan con la letra "A" (Tabla 4-5):

- Alogia: disfunción de la comunicación; restricción en la fluidez y productividad del pensamiento y del discurso.
- Afecto aplanado o embotado: restricción en el rango e intensidad de la expresión emocional.
- Aislamiento social: reducción del impulso social e interactivo.
- Anhedonia: reducción de la capacidad para experimentar placer.
- Abulia: reducción del deseo, motivación o persistencia; restricciones en la iniciación de conductas orientadas a un objetivo.

Los síntomas negativos en la esquizofrenia, como la existencia de afecto aplanado, de retraimiento afectivo, una pobre capacidad de empatía, actitud pasiva, tendencia al aislamiento social, dificultades en el pensamiento abstracto, pensamiento estereotipado y carencia de espontaneidad, son considerados habitualmente como una limitación de funciones normales y suelen estar asociados a hospitalizaciones prolongadas y pobre funcionamiento social. Como se

Tabla 4-3 Sintomas positivos de la psicosis y la esquizofrenia

Delirios

Alucinaciones

Distorsiones o exageraciones en el lenguaje y la comunicación

Discurso desorganizado

Conducta desorganizada

Conducta catatónica

Agitación

Tabla 4-4 Sintomas negativos de la esquizofrenia

Afecto aplanado

Retraimiento afectivo

Dificultad para las relaciones

Pasividad

Retraimiento social apático

Dificultad para el pensamiento abstracto

Falta de espontaneidad

Pensamiento estereotipado

Alogia: restricciones en la fluidez y productividad del pensamiento y discurso

Abulia: restricciones en la iniciación de la conducta dirigida a un objetivo

Anhedonia: falta de placer

Deterioro de la atención



Figura 4-56 Síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. El síndrome de la esquizofrenia consiste en una mezcla de síntomas que normalmente se dividen en dos categorías mayores: positivos y negativos. Síntomas positivos, como los delirios y las alucinaciones, que reflejan el desarrollo de los síntomas de psicosis y que pueden llegar a ser tan dramáticos como para dar lugar a una pérdida de contacto con la realidad. Los síntomas negativos reflejan una pérdida de funciones y sentimientos normales, como la pérdida de interés en las cosas o la incapacidad de experimentar placer.

esi

Tabla 4-5 ¿Qué son los síntomas negativos?

Área	Término descriptivo	Traducción
Disfunción de la comunicación	Alogia	Pobreza de discurso; ej., habla poco, emplea pocas palabras
Disfunción del afecto	Afecto aplanado	Rango de emociones reducido (percepción, experiencia y expresión); ej., sentirse adormecido o vacío, recordar pocas experiencias emocionales malas o buenas
Disfunción de la socialización	Aislamiento social	Dismínución del impulso social y de las interacciones; ej., poco interés sexual, pocos amigos, poco interés en pasar tiempo (o pasar poco tiempo) con amigos
Disfunción de la capacidad para experimentar placer	Anhedonia	Capacidad reducida para experimentar placer; ej., encuentra aficiones o intereses previos poco placenteros
Disfunción en la motivación	Abulia	Reducción del deseo, motivación, persistencia; ej., capacidad reducida para emprender y completar las tareas diarias; puede ir acompañada de mala higiene personal

verá más adelante, puede ser bastante dificil distinguir entre los síntomas negativos de la esquizofrenia, los síntomas cognitivos de la esquizofrenia, los síntomas afectivos/anímicos de la esquizofrenia, especialmente la depresión, y los efectos secundarios de los fármacos que tratan la psicosis (que se tratan en el Capítulo 5). Aunque se pueden emplear escalas formales para la medición de síntomas negativos respecto a los cognitivos en estudios de investigación, en la práctica clínica puede ser más útil identificar y monitorizar los síntomas negativos rápidamente mediante simple observación (Figura 4-57) o mediante preguntas simples (Figura 4-58). Los síntomas negativos no solo son parte del síndrome de la esquizofrenia –también pueden constituir un "pródromo" que comienza con síntomas subsindrómicos que no

cumplen criterios diagnósticos de esquizofrenia y que ocurren antes del inicio del síndrome completo. Los síntomas negativos prodrómicos son importantes para detectar y monitorizar a tiempo pacientes de alto riesgo e iniciar el tratamiento al primer signo de psicosis. Los síntomas negativos pueden, además, persistir entre los episodios psicóticos una vez que la esquizofrenia ha comenzado y limitan el funcionamiento social y ocupacional en ausencia de síntomas positivos.

Más allá de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia

Aunque no se reconoce formalmente como parte de los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, numerosos estudios subcategorizan los síntomas de la enfermedad

Síntomas negativos principales identificados exclusivamente mediante observación



Discurso reducido: El paciente tiene restringido cuantitativamente su discurso, emplea pocas palabras y respuestas no verbales. Puede además presentar un contenido de discurso empobrecido, con palabras que expresan poco significado*



Figura 4-57 Síntomas negativos identificados exclusivamente mediante observación. Algunos síntomas negativos de la esquizofrenia –tales como un discurso reducido, aspecto descuidado y la evitación del contacto ocular pueden identificarse exclusivamente mediante la observación del paciente.



Contacto ocular limitado: El paciente raramente busca el contacto ocular con el entrevistador*



"Los sintomas se describen para los pacientes situados en el extremo más grave del espectro

Síntomas negativos clave identificados a partir de cuestionario



Respuesta emocional reducida: El paciente exhibe pocas emociones o cambios en la expresión facial; cuando se le interroga, puede referir pocas situaciones de experiencias emocionales* Figura 4-58 Síntomas negativos identificados mediante preguntas. Otros sintomas negativos de la esquizofrenia pueden identificarse mediante simples pregustas. Por ejemplo, un cuestionario breve puede revelar el grado de respuesta afectiva, el nivel de interés en aficiones o en la consecución de metas, y el deseo de iniciar y mantener contactos sociales.



Reducción en el interés: Reducción en el interés por aficiones; poco o nada estimula el interés del paciente; proyectos vitales limitados o incapacidad para conseguirlos*



Impulso social reducido: El paciente tiene un deseo para iniciar contactos sociales reducido y tiene pocos o ningún amigo o relaciones cercanas*

"Los sinsomes se describen para los pacientes situados en el extremo más grave del espectro.

Correspondencia de cada síntoma con circuitos cerebrales con un posible mal funcionamiento

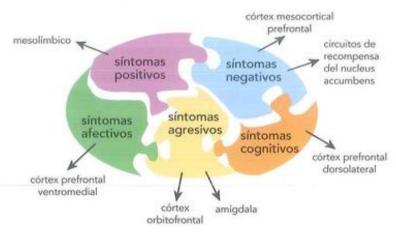


Figura 4-59 Localización de los campos sintomáticos. Los diferentes campos sintomáticos de la esquizofrenia pueden ser subcategorizados en cinco dimensiones: positivos, negativos, cognitivos, afectivos, y agresivos. Cada uno de estos campos sintomáticos estaria relacionado con regiones cerebrales específicas.

de

se

los

la

eje

ser

afe

que

esq

pan

la e

en cinco dimensiones: no solo síntomas positivos y negativos, sino además síntomas cognitivos, síntomas agresivos y síntomas afectivos (Figura 4-59). Esta es quizá una manera más complicada y sofisticada de definir los síntomas de la esquizofrenia.

Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia incluyen la limitación de la atención y el procesamiento de la información, que se manifiestan como dificultades con la fluidez verbal (es decir, la capacidad de producir un discurso espontáneo), problemas con el aprendizaje en serie (de una lista de elementos o una secuencia de eventos), y la limitación de la vigilancia para el funcionamiento ejecutivo (es decir, problemas con el mantenimiento y la focalización de la atención, la concentración, la priorización, y la modulación del comportamiento en función de las pautas sociales). Los síntomas cognitivos importantes de la esquizofrenia se enumeran en la Tabla 4-6. Los síntomas cognitivos comienzan antes del inicio de la primera enfermedad psicótica y se manifiestan como puntuaciones de CI inferiores a las esperadas. El CI y la cognición empeoran durante el pródromo antes de la aparición de la psicosis completa, y luego empeoran progresivamente a lo largo del curso de la esquizofrenia. Los síntomas cognitivos de la esquizofrenia no incluyen los mismos síntomas que se observan comúnmente en la demencia, como los trastornos de la memoria a corto plazo; en cambio, los síntomas cognitivos de la esquizofrenia enfatizan la "disfunción ejecutiva", que incluye problemas para representar y

Tabla 4-6 Sintomas cognitivos de la esquizofrenia

Dificultad en la representación y mantenimiento de objetivos

Dificultad en la distribución de los recursos de la atención

Problemas para focalizar la atención

Problemas para mantener la atención

Dificultad en la evaluación de funciones

Dificultad en la monitorización del rendimiento

Dificultad en la asignación de prioridades

Dificultad en la modulación del comportamiento en función de las normas sociales

Problemas para el aprendizaje de series

Déficit de fluidez verbal

Dificultad en la resolución de problemas

mantener objetivos, la asignación de recursos atencionales, la evaluación y el control del rendimiento, y utilizar estas capacidades para resolver problemas.

Los síntomas afectivos se asocian con frecuencia a la esquizofrenia, pero esto no significa necesariamente que cumplan todos los criterios diagnósticos de una ansiedad o trastorno afectivo comórbidos. No obstante, el humor deprimido, el humor ansioso, la culpa, la tensión, la irritabilidad y la preocupación acompañan con frecuencia a la esquizofrenia. Estos diversos síntomas son también características destacadas del trastorno depresivo mayor, numerosos trastornos de ansiedad, depresión, trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo, demencias orgánicas, trastornos psicóticos infantiles, y casos resistentes al tratamiento de la depresión, el trastorno bipolar y esquizofrenia, entre muchos otros. Los síntomas afectivos de la esquizofrenia, en particular los síntomas de depresión, anhedonia, falta de motivación y falta de placer, también pueden ser bastante difíciles de distinguir de los síntomas negativos de la esquizofrenia y de un trastorno comórbido del humor o de la ansiedad.

Siempre que se detecten, los síntomas afectivos deben ser tratados. En el caso de la esquizofrenia, cuando los sintomas afectivos no mejoran lo suficiente con los fármacos tradicionales para los síntomas positivos de la psicosis, se puede considerar la posibilidad de añadir fármacos para tratar la ansiedad y/o la depresión (por ejemplo, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS), no sólo para aliviar los síntomas afectivos actuales, sino también para prevenir el suicidio, que, por desgracia, es muy común en los pacientes con esquizofrenia. No existe un tratamiento farmacológico para la esquizofrenia en sí; solo para los síntomas de la enfermedad. Por lo tanto, siempre que sea posible,

se debe considerar tratar los síntomas afectivos de la esquizofrenia incluso si no alcanzan los criterios completos de un trastorno un trastorno comórbido del humor o de la ansiedad. Aunque los síntomas afectivos en un paciente con esquizofrenia pueden responder muy bien a los tratamientos farmacológicos para la depresión o la ansiedad, estos mismos tratamientos no son muy eficaces, por no decir nada eficaces, para los verdaderos síntomas negativos.

Los síntomas agresivos, como la hostilidad, agresividad y abuso físico, violencia manifiesta, comportamientos verbales abusivos, conductas de exteriorización sexual, conductas autolesivas, incluido el suicidio, la piromanía y los daños a la propiedad ajena, son todos síntomas que pueden ocurrir en la esquizofrenia. La agresión se diferencia de la agitación en que la agresión tiende a referirse a un daño intencional, mientras que la agitación es un estado más inespecífico y a menudo no dirigido de actividad psicomotriz o verbal intensificada, acompañada de un estado desagradable de tensión e irritabilidad. En la esquizofrenia, ambos pueden aparecer junto a los síntomas positivos, sobre todo cuando los síntomas positivos están fuera de control, y tanto la agitación como la agresividad suelen mejoran cuando los síntomas positivos se reducen con los fármacos que tratan la psicosis.

Tanto la agitación como la agresividad también pueden ocurrir en pacientes con demencia, pero deben distinguirse de los síntomas positivos de psicosis, va que los nuevos tratamientos para la agitación en la demencia que difieren de los tratamientos para la psicosis en la demencia están evolucionando y a su vez, estos también difieren de los tratamientos para la psicosis en la esquizofrenia. El tratamiento de la agitación y la agresividad se presenta con más detalle en el Capítulo 5 sobre tratamientos para la psicosis y en el Capítulo 12 sobre tratamientos para los síntomas conductuales de la demencia. Los síntomas agresivos también pueden darse en otros muchos trastornos que presentan problemas con el control de los impulsos, como el trastorno bipolar, la psicosis en la infancia, el trastorno límite de la personalidad, el trastorno antisocial, el abuso de drogas, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los trastornos de conducta en los niños y muchos otros.

En el caso de la esquizofrenia, el tema de la violencia un tipo de agresividad- es controvertido. El estereotipo de los pacientes con esquizofrenia como autores violentos de tiroteos indiscriminados es una desafortunada exageración que contribuye al estigma de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes con esquizofrenia no son violentos, y los pacientes son más propensos a ser víctimas de la violencia que a ser que ser autores de esta. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los pacientes con esquizofrenia cometen actos de violencia con más frecuencia que la población general, aunque el aumento de la tasa es no es

importante, y la violencia suele estar vinculada a la falta de tratamiento farmacológico adecuado, así como al abuso de la medicación o sustancias concomitantes.

No es sorprendente que los pacientes con esquizofrenia que cometen actos de violencia terminen implicados en el sistema de justicia penal. Esto puede ser un lamentable reflejo de la falta de tratamiento ambulatorio adecuado, así como de la falta de camas para crisis y hospitalización a corto plazo en la comunidad para tratar a los pacientes con esquizofrenia. Es un hecho sorprendente que en los Estados Unidos se haya "criminalizado" enfermedades mentales graves como la esquizofrenia, puesto que las mayores "instituciones de salud mental" son ahora cárceles y prisiones. Por ejemplo, las torres gemelas de la prisión del condado de Los Ángeles, la prisión neoyorquina de Rikers Island y la prisión del condado de Cook en Chicago son las instalaciones de salud mental más grandes del país. Hasta una cuarta parte de los 2 millones de reclusos de las cárceles y prisiones de todo el país padecen enfermedades mentales graves. Aunque los pacientes con esquizofrenia reciben tratamiento en estos centros, el tratamiento en los entornos penitenciarios no alcanza un mínimo estándar y el propio entorno correccional es inherentemente antiterapéutico. Además, cuando son liberados, los pacientes a menudo no toman la medicación, se quedan sin hogar y finalmente y acaban siendo detenidos de nuevo por otro delito violento. En California, el número de pacientes con enfermedades mentales graves que son arrestados por un delito grave y son declarados incompetentes para ser juzgados a causa de su enfermedad y que han tenido 15 o más detenciones previas ha ido aumentando; la mitad de ellos no han tenido acceso a servicios de salud mental reembolsables. incluida la medicación, en los seis meses anteriores a su detención, y la mitad se encuentran en situación de "sin techo". Afortunadamente, los innovadores programas de tratamiento modelados en un exitoso programa en Miami, Florida, buscan descriminalizar el tratamiento de la esquizofrenia mediante programas de derivación que envían a los pacientes a un tratamiento con alojamiento en lugar de entrar en los centros penitenciarios.

Sin embargo, una vez enviados a la cárcel, a la prisión o a los hospitales forenses estatales, los pacientes con esquizofrenia pueden experimentar y causar violencia. Esto se debe, en parte, a que las instituciones suponen entornos violentos y en parte, al hecho de que las personas con enfermedades mentales graves que se encuentran en instituciones son un pequeño subgrupo del conjunto de pacientes, específicamente los más propensos a cometer actos violentos. Si la esquizofrenia representa aproximadamente el 1% de la población, se estima que hay unos 400.000 pacientes con esta enfermedad en el Estado de California, cuya población es de unos 40 millones.

Considerando que hay unos 200.000 individuos encarcelados en California y quizás el 25% de ellos (aproximadamente 40.000) tienen una enfermedad mental grave enfermedad que requiere tratamiento con medicamentos para la psicosis, quizás el 10% de todos los pacientes con esquizofrenia en California estarían en prisión (probablemente los más propensos a participar en violencia cuando no están medicados y/o cuando abusan de las drogas).

Una subpoblación aún más pequeña de pacientes con esquizofrenia son los que cometen un delito violento y son clasificados como incompetentes para ser juzgados o dementes; estos son enviados a uno de los cinco hospitales forenses del estado en California. Esta población supone sólo unos pocos miles de pacientes, o quizás sólo el 1% de todos los pacientes con esquizofrenia en California. Desafortunadamente, ellos son el subconjunto más violento de los pacientes con esquizofrenia: no es sorprendente, va que fue un delito violento lo que los llevó al hospital forense del estado en primer lugar. Los estudios muestran que la violencia en este entorno se asocia con el riesgo criminógeno. lo que sugiere que es el proceso de criminalización derivado de vivir en un entorno institucional, y no los síntomas positivos de la psicosis, lo que está detrás de gran parte de esta violencia. Una vez en los hospitales forenses estatales, suelen seguir cometiendo actos violentos incluso cuando son tratados y medicados. Pero no todos los pacientes con esquizofrenia, incluso en los hospitales forenses estatales, son violentos; sólo un tercio de ellos llega a cometer un actoviolento durante la hospitalización, normalmente un único acto en los primeros 120 días. En realidad, alrededor del 3% de los pacientes forenses estatales (unos pocos cientos como máximo o menos de 1 por cada 100.000 pacientes con esquizofrenia en California) cometen alrededor del 40% de la violencia dentro del hospital forense estatal: aproximadamente la mitad contra el personal y la otra mitad contra otros pacientes. Por lo tanto, es sólo una pequeña fracción de pacientes con esquizofrenia los que cometen muchos actos de violencia, y el número de pacientes con violencia es frecuentemente exagerado por los medios de comunicación. En cualquier caso, trabajar en un hospital forense estatal puede ser muy peligroso, al igual que vivir como paciente en estos entornos. El tratamiento de la violencia en pacientes con esquizofrenia puede ser muy importante en los hospitales forenses estatales, las cárceles y prisiones, así como la prevención de la violencia en estos pacientes cuando salen de estos entornos.

En lugar de agrupar todas las formas de violencia, los expertos dividen la violencia en pacientes institucionalizados con esquizofrenia en tres tipos: impulsiva, depredadora y psicótica (Figura 4-60). La violencia psicótica, asociada a síntomas positivos de psicosis, que típicamente alucinaciones y/o delirios, es en realidad el tipo de violencia menos común en los entornos institucionales, a pesar de que estos pacientes tienen una enfermedad psicótica (Figura

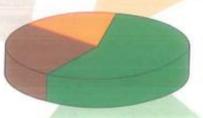
Organizada - 29%

Comportamiento planificado no asociado tipicamente a frustración o respuesta a una amenaza inmediata

Puede no ir acompañado de excitación autonómica Planificado con objetivos claros en mente También se denomina agresión predatoria, instrumental, proactiva o premeditada

Psicótica - 17%

Asociada con sintomas positivos de psicosis - normalmente alucinaciones y/o delirios como órdenes



Impulsiva - 54%

Se caracteriza por altos níveles de excitación autonómica Precipitada por la provocación

Se asocia a emociones negativas, como la ira o el miedo Suele ser una respuesta al estrés percibido También se denomina agresión reactiva, afectiva u hostil

Figura 4-60 Tres tipos de violencia. Hay al menos tres tipos diferentes de violencia: psicótica, impulsiva y organizada/psicopática. La violencia psicótica se asocia con síntomas positivos de psicosis. La forma más común de violencia es la impulsiva; está asociada a la excitación autonómica y a menudo es precipitada por el estrés, la ira o el miedo. La violencia organizada o psicopática es planificada y no se acompaña de excitación autonómica.

4-60). Esto es presumiblemente porque el tratamiento en entornos institucionales suele ser eficaz para los síntomas positivos. Sin embargo, el tratamiento de los síntomas positivos no elimina toda la violencia, ya que la forma más común de violencia en los entornos institucionales es en realidad la violencia impulsiva, a menudo precipitada por provocación como respuesta al estrés y asociada a emociones negativas como la ira o el miedo (Figura 4-60). Por estas razones, la violencia impulsiva también se denomina reactiva, afectiva u hostil. La tercera forma de violencia, también más común que la violencia psicótica, es la psicopática u organizada y es un comportamiento planificado que no se asocia típicamente con la frustración o respuesta a una amenaza inmediata (Figura 4-60). Si bien la violencia psicótica y la violencia impulsiva son de "sangre caliente", con excitación emocional, la violencia organizada es de "sangre fría" y no va acompañada de excitación autonómica ya que se planifica con objetivos claros en mente (Figura 4-60). La violencia organizada es lo que se ve comúnmente en pacientes con personalidades psicopáticas o antisociales y está asociado a conductas criminógenas más que

a síntomas psicóticos. Sin embargo, los pacientes psicóticos en entornos institucionales también pueden tener tendencias psicopáticas y cometer actos de violencia organizados, lo que puede requerir formas de confinamiento más que de fármacos para su gestión. Algunos tratamientos, como la clozapina o altas dosis de medicamentos estándar para la esquizofrenia, también pueden ser útiles para la violencia psicótica o impulsiva en pacientes con trastornos psicóticos subyacentes; no obstante, las intervenciones conductuales pueden ser especialmente útiles para prevenir la violencia relacionada con la impulsividad asociada a la violencia (es decir, reduciendo las provocaciones del entorno). La violencia impulsiva y organizada en la esquizofrenia no están tan claramente relacionadas con la sobreactividad de la dopamina D, como la violencia psicótica cuando los síntomas positivos de la esquizofrenia están fuera de control, especialmente en la reducida población de agresores reincidentes. En hospitales forenses del estado de California, estos agresores reincidentes que pueden ser tan difíciles de gestionar tienen una enfermedad psicótica subyacente, muestran violencia psicótica o impulsiva en lugar de violencia organizada, y tienen una

deficiencia cognitiva más allá de la que se suele asociar a la esquizofrenia. La agresión y la violencia se tratan con más detalle en el Capítulo 13 sobre impulsividad y compulsividad, y también se diferencian de la agitación y de los síntomas positivos o psicosis en demencia en el Capítulo 12.

¿Cuál es la causa de la esquizofrenia?

¿Qué causa la esquizofrenia: la naturaleza (es decir, la genética) o la crianza (es decir, el entorno o la epigenética)? ¿La esquizofrenia está relacionada con el neurodesarrollo o es neurodegenerativa? La respuesta moderna incluiría en parte todos estos factores.

Genética y esquizofrenia

Las teorías modernas de las enfermedades mentales han abandonado hace tiempo la noción de que los genes individuales causen cualquiera de las principales

patologías mentales (Figura 4-61). Los genes no codifican directamente las enfermedades mentales o los síntomas psiquiátricos, comportamientos, personalidades o temperamentos. En cambio, los genes codifican directamente las proteínas y los reguladores epigenéticos (véanse las Figuras 1-31 y 1-32). Se cree que las acciones de los genes deben "conspirar" entre sí (Figura 4-62, arriba a la izquierda) y entre los factores de estrés ambiental (Figura 4-62, arriba a la derecha) para producir una enfermedad mental (Figura 4-62, abajo). Así, las teorías actuales afirman que la herencia de muchos genes de riesgo para una enfermedad mental prepara el terreno, pero no la causa per se. Más correctamente, los individuos heredan el riesgo de padecer una enfermedad mental, pero no heredan la enfermedad. El que este riesgo se convierta en un trastorno mental se supone que depende de lo que ocurra en el entorno de un individuo que tiene genes de riesgo.

Teoría clásica: los genes causan enfermedad mental

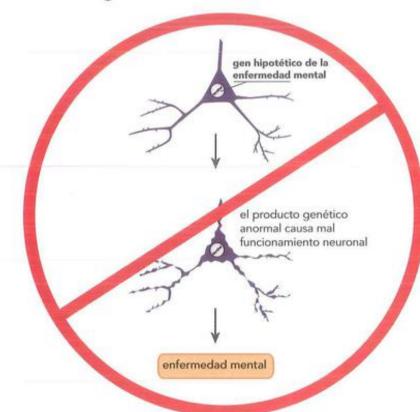


Figura 4-61 Teoría clásica de la enfermedad heredada. Según la teoría clásica de la enfermedad heredada, un único gen anormal puede provocar una enfermedad mental. Es decir, un gen anormal produciría un producto genético anormal, que, a su vez, daría lugar a un mal funcionamiento neuronal que directamente cause una enfermedad mental. Sin embargo, no se ha identificado ningún gen así, y se descarta que se pudiera llegar a descubrir. Esto se representa con el signo de "prohibido" sobre esta teoría.

COL

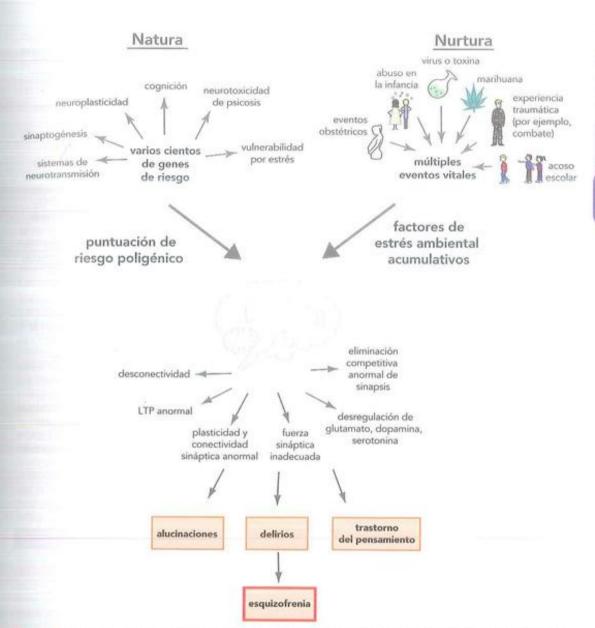


Figura 4-62 La natura y nurtura en la esquizofrenia. La esquizofrenia puede ser el resultado de factores genéticos (natura) y epigenéticos epigenética (nurtura o crianza). Es decir, un individuo con múltiples factores de riesgo genéticos, combinados con múltiples factores de estrés que provocan cambios epigenéticos, puede tener un procesamiento anormal de la información en forma de desconectividad, potenciación a largo plazo (LTP) anormal, plasticidad sináptica reducida, potencia inadecuada de las sinapsis, neurotransmisión desregulada y eliminación competitiva anormal de las sinapsis. El resultado pueden ser síntomas psiquiátricos como alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento.

La evidencia reciente sugiere que una colección de unos pocos cientos de genes específicos –cada uno con una pequeña contribución de menos del 1%– podría conllevar el riesgo de padecer esquizofrenia (Tabla 4-7). La función de estos genes de riesgo no se conoce del todo, pero es posible que regulen aspectos clave del cerebro como los sistemas de neurotransmisores la

sinaptogénesis, la neuroplasticidad, el neurodesarrollo, la cognición, la neurotoxicidad de la psicosis y la vulnerabilidad al estrés, entre otras funciones (Figura 4-62, arriba a la izquierda). Una forma de abordar esta complejidad es sumar todos los genes anormales que tiene cualquier individuo entre los pocos cientos de genes de riesgo conocidos y calcular lo que se llama

"puntuación de riesgo poligénico", que indica el grado de riesgo de desarrollar esquizofrenia. Incluso con esta simplificación, la contribución conocida de todos los genes de riesgo sumados sólo confieren una parte del riesgo de esquizofrenia. ¿Qué comprende el riesgo restante? En la esquizofrenia, son varios factores de estrés ambiental, concretamente, el consumo de cannabis. las experiencias emocionalmente traumáticas, como la adversidad en la primera infancia, el acoso escolar, los acontecimientos obstétricos, la privación del sueño, ser emigrante, y otros (Figura 4-62, arriba a la derecha). Por ejemplo, la incidencia de la psicosis es mayor en las ciudades con muchos inmigrantes; en una de esas ciudades, Londres, la incidencia de la psicosis se reduce en un tercio si se excluyen los inmigrantes y sus hijos de la población estudiada. Otros estudios muestran que existe una alta correlación entre la frecuencia de consumo de cannabis y la tasa de psicosis en las ciudades europeas. y que si nadie fumara cannabis de alta potencia, se evitaría el 12% de todos los casos de psicosis de primer episodio en Europa. En ciudades concretas, la reducción estimada de los primeros episodios de psicosis sería del 32% en Londres y del 50% en Ámsterdam.

¿Cómo desenmascara el entorno la esquizofrenia en quienes tienen riesgo genético de padecerla? La respuesta es que el entorno hipotéticamente pone una carga en los circuitos neuronales de riesgo y hace que estos circuitos funcionen mal bajo presión (Figura 4-62, abajo). Además, estos mismos factores de estrés pueden incluso hacer que los genes normales funcionen mal y todo ello provoca una neuroplasticidad y sinaptogénesis aberrantes (Figura 4-62, abajo). ¿Cómo es esto posible?

¿Genes normales que causan enfermedades mentales? Hipotéticamente, si, cuando los estresores ambientales (Figura 4-62, arriba a la derecha) hacen que varios genes normales críticos se expresen cuando deberian estar silenciados, o se silencien cuando deberían expresarse, en un proceso llamado epigenética (Figura 1-30). Algunas de las mejores pruebas de que los estresores ambientales y los genes normales también participan con los genes anormales en la causalidad de la esquizofrenia es que sólo la mitad de los gemelos idénticos de pacientes con esquizofrenia también tienen esquizofrenia. Por lo tanto, tener genes idénticos no es suficiente para causar esquizofrenia, sino que también entra en juego la epigenética, de manera que el gemelo afectado no sólo expresa algunos genes anormales que el gemelo no afectado podría expresar, sino que también expresa algunos genes normales en el momento equivocado o silencia otros genes normales cuando no corresponde; juntos, estos factores pueden causar esquizofrenia en uno de los gemelos, pero no en el otro.

En resumen, las enfermedades mentales como la esquizofrenia se piensa ahora que se deben no sólo a la acción biológica de genes anormales con ADN defectuoso que causan fallos en la estructura y función de las proteínas y reguladores que codifican (Figura 4-62, arriba a la izquierda), sino que también se deben al entorno, que actúa tanto sobre genes anormales como normales que producen proteínas y reguladores con un funcionamiento normal, pero que se activan o silencian en momentos inadecuados (Figura 4-62, parte superior derecha). En otras palabras, la esquizofrenia es el resultado tanto de la naturaleza como de la crianza (Figura 4-62, abajo).

Tabla 4-7 Algunos de los genes candidatos a la susceptibilidad de riesgo que participan en funciones biológicas implicadas en la esquizofrenia

Genes	Descripción	
Neurotransmisio	ón de glutamato y plasticidad sináptica	
GRIA1	Receptor de glutamato ionotrópico que media la neurotransmisión sináptica rápida	
GRIN2A	Proteína del canal iónico regulado por glutamato y mediador clave de la plasticidad sináptica	
GRM3	Codifica el receptor metabotrópico de glutamato 3, uno de los principales receptores de neurotransmisores excitatorios, ampliamente explorado como posible objetivo farmacológico en la esquizofrenia	
Canal de calcio	y señalización	
CACNA1C	Codifica una subunidad α , de los canales de calcio sensibles a voltaje	
CACNB2	Uno de los canales de calcio sensibles a voltaje	
Neurogénesis		
SOX2	Factor de transcripción esencial para la neurogénesis	
SATB2	Esencial para el desarrollo cognitivo e implicado en la plasticidad a largo plazo	

Esquizofrenia: ¿Problemas con el neurodesarrollo, neurodegeneración o ambos?

En el caso de la esquizofrenia, siempre surgen dos cuestiones principales:

- ¿Cómo la confabulación de la naturaleza y la crianza conducen a la plena aparición de esta enfermedad en torno a la adolescencia?
- (2) ¿Qué tipo de procesos neurobiológicos subyacen a este trastorno de modo que los resultados de la naturaleza y la crianza puedan parecer ligados al desarrollo neurológico al inicio de la esquizofrenia y, sin embargo, neurodegenerativos a lo largo de la vida?

A continuación se discute tanto la teoría del neurodesarrollo como la neurodegenerativa de la esquizofrenia.

Neurodesarrollo y esquizofrenia

Los resultados de la investigación moderna sugieren que algo falla en la forma en que el cerebro crea, retiene. y revisa sus conexiones sinápticas en la esquizofrenia, desde el nacimiento. Los signos reveladores incluyen los déficits cognitivos, la disminución del coeficiente intelectual, la extrañeza y carencias sociales de los pacientes antes de la aparición manifiesta de brotes psicóticos que señalan los criterios de diagnóstico completos de la esquizofrenia. Para comprender lo que puede fallar en el neurodesarrollo en la esquizofrenia. es importante tener primero una comprensión del neurodesarrollo normal. En la Figura 4-63 se muestra una visión general del neurodesarrollo. Después de la concepción, las células madre se diferencian en neuronas inmaduras. Sólo una minoría de las neuronas que se forman son seleccionadas para su inclusión en el cerebro en desarrollo. Las demás mueren de forma natural en un proceso llamado apoptosis. Sigue siendo un misterio por qué el cerebro produce muchas más neuronas de las que necesita, y cómo decide qué neuronas seleccionar para su inclusión en el cerebro en desarrollo, si bien es probable que las anormalidades en el proceso de selección neuronal puedan ser un factor en los trastornos del neurodesarrollo, desde el autismo hasta la discapacidad intelectual (antes conocido como retraso mental) hasta la esquizofrenia en el extremo más grave del espectro, y el TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad) y la dislexia en el extremo leve o moderado del espectro. En cualquier caso, las neuronas que son seleccionadas migran y se diferencian en distintos tipos de neuronas, tras lo cual tiene lugar la sinaptogénesis (creación de conexiones sinápticas) (Figura 4-63). La mayor parte de la neurogénesis (es decir, el nacimiento de nuevas neuronas), la selección neuronal y la migración neuronal ocurre antes del nacimiento, aunque se siguen formando nuevas neuronas en algunas áreas del

cerebro a lo largo de la vida. Después del nacimiento, la diferenciación y mielinización de las neuronas, así como la sinaptogénesis, también continúan durante toda la vida. A lo largo de todo el proceso, no solo en la fase prenatal o en la infancia, sino a lo largo de la vida adulta, la interrupción de este proceso de neurodesarrollo (Figura 4-63) puede dar lugar, hipotéticamente, a diversos síntomas y enfermedades psiquiátricas.

En el caso de la esquizofrenia, se sospecha que el proceso de neurodesarrollo de la sinaptogénesis y de reestructuración del cerebro se ha estropeado. Las sinapsis normalmente se forman a un ritmo vertiginoso entre el nacimiento y los 6 años (Figura 4-64). Aunque la reestructuración cerebral se produce a lo largo de toda la vida, es más activa durante la infancia y la adolescencia, en un proceso conocido como eliminación competitiva (Figuras 4-63 v 4-64). La eliminación competitiva de las sinapsis alcanza su punto álgido durante la pubertad y la adolescencia, dejando normalmente que sólo entre la mitad y dos tercios de las sinapsis que estaban presentes en la infancia sobrevivan en la edad adulta (Figuras 4-63 y 4-64). Dado que la aparición de los síntomas positivos de la psicosis (los "brotes" psicóticos) sigue este período crítico del neurodesarrollo de máxima eliminación competitiva y de reestructuración de las sinapsis, se sospecha de posibles anomalías en estos procesos como causa en parte de la aparición de la esquizofrenia.

Para entender cómo la eliminación competitiva aberrante podría contribuir a la aparición y el empeoramiento de la esquizofrenia, es importante considerar cómo el cerebro decide qué sinapsis mantener y cuáles eliminar. Normalmente, cuando las sinapsis de glutamato están activas, sus receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) desencadenan un fenómeno eléctrico conocido como potenciación a largo plazo (LTP) (mostrado en la Figura 4-65). Con la ayuda de los productos genéticos que convergen en las sinapsis y los receptores de glutamato, los canales iónicos y los procesos de neuroplasticidad y sinaptogénesis, la LTP normalmente conduce a cambios estructurales y funcionales de la sinapsis que hacen más eficiente la neurotransmisión, lo que a veces se denomina "fortalecimiento" de las sinapsis (Figura 4-65, arriba). Esto incluye cambios en la estructura sináptica, como un aumento del número de AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico) para el glutamato. Los receptores AMPA son importantes para mediar en la neurotransmisión excitatoria y la despolarización en las sinapsis de glutamato. Por lo tanto, más receptores AMPA pueden significar una sinapsis "reforzada". Las conexiones sinápticas que se utilizan con frecuencia desarrollan una LTP frecuente y consecuentes influencias neuroplásticas robustas, fortaleciéndolas según el viejo

dicho "los nervios que se activan unidos, permanecen

Esquema del neurodesarrollo

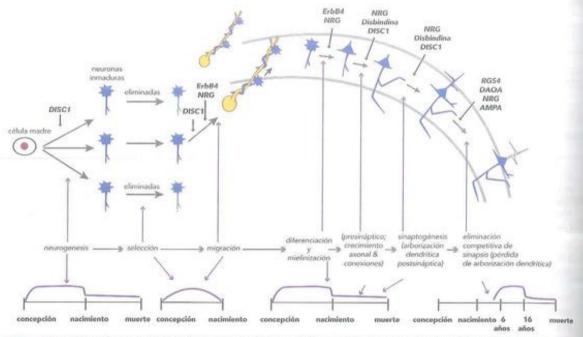


Figura 4-63 Esquema del neurodesarrollo. Aqui se muestra el proceso del desarrollo cerebral. Tras la concepción, las células madre se diferencian en neuronas inmaduras. Las que son seleccionadas migran y entonces se diferencian en diferentes tipos de neuronas, tras lo cual tiene lugar la sinaptogénesis. La mayor parte de la neurogénesis, selección neuronal y migración neuronal tiene lugar antes del nacimiento, aunque se pueden formar nuevas neuronas en algunas áreas cerebrales, incluso en adultos. Después del nacimiento, la diferenciación y mielinización de neuronas así como la sinaptogénesis continúan a lo largo de la vida. La reestructuración del cerebro también tiene lugar a lo largo de la vida, pero es más activa durante la infancia y adolescencia en un proceso conocido como eliminación competitiva. Los genes fundamentales que participan en el proceso de neurodesarrollo incluyen DISC1 (afectado en la esquizofrenia 1), Erb84, neurregulina (NRG), disbindina, regulador de la proteína G de señalización 4 (RGS4), activador de D-aminoácido oxidasa (DAOA) y genes para AMPA.



6 años

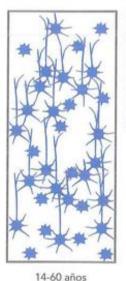


Figura 4-64 Formación de sinapsis por edades. Las sinapsis se forman a una velocidad de vértigo entre el nacimiento y los 6 años. La eliminación competitiva y la reestructuración de sinapsis llega a su máximo durante la pubertad y adolescencia, dejando en torno a la mitad-dos tercios de las sinapsis presentes en la infancia que consiguen sobrevivir en el paso a la edad adulta.

Figura 4participar
sinapsis g
la sinapsis
(ácido α-a
Refuerzo s
la sinapsis
de la LTP y
sobrevivirii
anormales

conectados y unidos" (Figura 4-65, arriba). Sin embargo, si algo falla en los genes que regulan el fortalecimiento sináptico, es posible que esto provoque un uso menos eficaz de estas sinapsis, haciendo que los receptores NMDA sean hipoactivos (Figura 4-29B), y provoquen una LTP ineficaz y un menor tráfico de receptores AMPA en la neurona postsináptica (Figura 4-65, abajo). Tal sinapsis sería "débil", causando teóricamente un procesamiento ineficiente de la información en su circuito y posiblemente también síntomas de esquizofrenia.

Hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia: genes de susceptibilidad clave que causan sinaptogénesis anormal

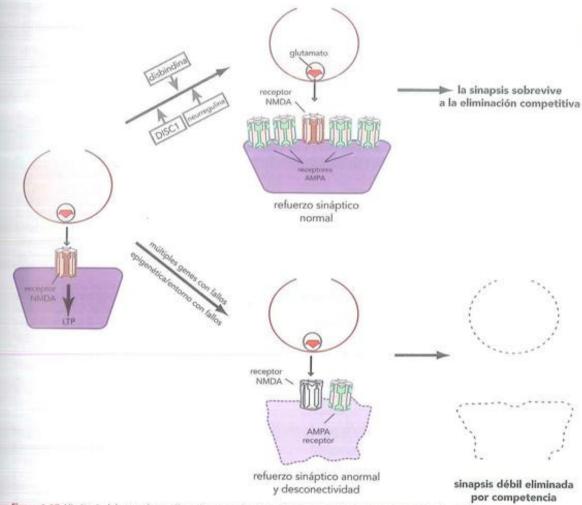


Figura 4-65 Hipótesis del neurodesarrollo en la esquizofrenia. La disbindina, DISC1 (afectada en esquizofrenia 1) y la neurregulina participan en el "refuerzo" de la sinapsis glutamatérgica. En circunstancias normales, los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) en la sinapsis glutamatérgica activa desencadenan la potenciación a largo plazo (LTP), que da lugar a cambios estructurales y funcionales de la sinapsis para hacerla eficiente, o más "reforzada". En particular, este proceso conduce a un aumento del número de receptores AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico), que son importantes para la mediación de la neurotransmisión glutamatérgica. Refuerzo sináptico normal significa que la sinapsis sobrevivirá durante la eliminación competitiva. Si los genes que regulan el refuerzo de la sinapsis glutamatérgica son anormales, esto podría causar hipofuncionamiento de receptores NMDA, con una consiguiente disminución de la LTP y menor número de receptores AMPA. Este refuerzo sináptico y desconectividad anormal daría lugar a una sinapsis débil que no sobreviviria a la eliminación competitiva. Esto, teóricamente daría lugar a un mayor riesgo de desarrollo de esquizofrenia y estas sinapsis anormales aportarían los síntomas de esquizofrenia.

Otro aspecto importante de la fortaleza sináptica es que probablemente determine si una sinapsis determinada es eliminada o mantenida. Específicamente, una sinapsis "fuerte" con neurotransmisión NMDA eficiente y muchos receptores AMPA sobrevive, mientras que una sinapsis "débil" con pocos receptores AMPA podría ser objetivo de eliminación (Figura 4-65). Esto normalmente configura los circuitos del cerebro de modo que las sinapsis más importantes no solo son reforzadas sino que también sobreviven el proceso continuo de selección, manteniendo las sinapsis más eficientes y de uso más frecuente, mientras que se eliminan las sinapsis ineficientes y menos utilizadas. Sin embargo, si las sinapsis fundamentales no son adecuadamente reforzadas en la esquizofrenia, esto podría dar lugar a su eliminación de manera errónea, causando desconectividad que interrumpa el flujo de información desde unos circuitos que se verían desprovistos de conexiones sinápticas allí donde la comunicación tiene que ser eficiente (Figura 4-65). La eliminación repentina y "catastrófica" de sinapsis "débiles" pero críticas durante la adolescencia podría incluso explicar por qué la esquizofrenia tiene su aparición en este momento. Si las anomalías en genes que convergen en los procesos de neuroplasticidad y sinaptogénesis conducen a la falta de sinapsis críticas, estas pueden ser eliminadas por error durante la adolescencia, con consecuencias desastrosas, a saber, la aparición de los síntomas de la esquizofrenia. Esto podría explicar por qué la desconectividad genéticamente programada presente desde el nacimiento está enmascarada por la presencia de muchas conexiones débiles adicionales antes de la adolescencia, actuando profusamente para compensar la conectividad defectuosa, y cuando esa compensación es destruida por la normal eliminación competitiva de sinapsis en la adolescencia, surge la esquizofrenia. Así, el neurodesarrollo aberrante tanto de sinapsis que no se forman adecuadamente como de la eliminación competitiva y errónea de sinapsis críticas durante la adolescencia puede aportar respuestas parciales a por qué la esquizofrenia tiene su inicio catastrófico completo en esta etapa del neurodesarrollo, y por qué la esquizofrenia tiene aspectos de un trastorno del neurodesarrollo, especialmente en el momento de la plena aparición del trastorno.

Neurodegeneración y esquizofrenia

Muchos pacientes con esquizofrenia tienen un recorrido descendente progresivo, especialmente cuando los tratamientos disponibles no se utilizan de forma consistente y hay largos períodos de psicosis sin tratar (Figura 4-66). Estas observaciones han llevado a pensar que esta enfermedad puede ser, por tanto, de naturaleza neurodegenerativa. Si bien parece que la esquizofrenia

comenzara como un neurodesarrollo aberrante, a medida que avanza resultaría neurodegenerativa. En otras palabras, si la forma en que las sinapsis se hacen y se revisan dramáticamente durante la adolescencia explica potencialmente cómo la aparición plena de la esquizofrenia puede ser conceptualizada como neurodesarrollo, entonces la manera en que las sinapsis se hacen y se revisan de una manera más metódica a lo largo de la vida adulta podría explicar cómo el curso a largo plazo de la esquizofrenia puede ser conceptualizado como un proceso neurodegenerativo.

Como se ha dicho antes, normalmente, casi la mitad de las sinapsis del cerebro se eliminan en la adolescencia (Figura 4-64). Sin embargo, lo que a menudo no se aprecia tan claramente es que en la edad adulta, se puede perder (y reemplazar en otro lugar) ¡aproximadamente el 7% de las sinapsis de nuestro córtex cada semana! Podemos imaginar que si este proceso en la edad adulta se prolonga durante un largo periodo de tiempo, esto podría tener consecuencias acumulativas generalizadas en el desarrollo del cerebro adulto, y manifestarse como un progresivo declive clínico e incluso atrofia cerebral (Figura 4-66). Es decir, el fortalecimiento o el debilitamiento de las sinapsis se produce no sólo cuando éstas sinapsis se forman por primera vez, sino que continúan a lo largo de la vida como una especie de remodelación continua en respuesta a las experiencias que tiene el individuo y, por tanto, la frecuencia con la que la sinapsis se utiliza o se descuida. El fortalecimiento de las sinapsis de glutamato es un ejemplo de ejemplo de regulación "dependiente de la actividad" o "dependiente del uso" o "dependiente de la experiencia" de los receptores NMDA y la funcionalidad de las sinapsis de glutamato. Se podría decir, "si no sirve, se tira". En la esquizofrenia, es posible que una sinaptogénesis anormal impida que las sinapsis normales se fortalezcan incluso si el paciente está "usando" esas sinapsis. También es posible que las sinapsis "equivocadas" sean "usadas" y se fortalezcan, mientras que las sinapsis críticas para el pleno funcionamiento no se utilizan y, por tanto, se pierden junto con la función que esas conexiones habrían proporcionado, lo que da lugar a un curso descendente progresivo. Se están acumulando pruebas de que permitir los síntomas positivos de la psicosis acelera la pérdida progresiva de tejido cerebral asociada a episodios recurrentes de brotes psicóticos (normalmente con repetidas hospitalizaciones) en la esquizofrenia (Figura 4-66).

Las anomalías en esta dinámica continua en los receptores NMDA y las sinapsis de glutamato en particular pueden explicar por qué el curso de la esquizofrenia es progresivo y cambia con el tiempo en la mayoría de los pacientes; es decir de un periodo asintomático a un pródromo (quizás debido al establecimiento de sinapsis deficientes inicialmente en

le

de

rec

ral

inc

pre

pu



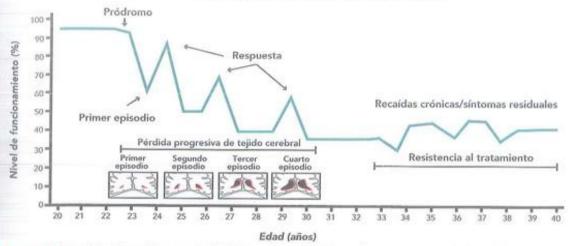


Figura 4-66 Curso de la enfermedad en esquizofrenia. Aunque la esquizofrenia puede comenzar como un trastorno del neurodesarrollo, su naturaleza progresiva sugiere que también puede ser un trastorno neurodegenerativo. El fortalecimiento y debilitamiento de las sinapsis se produce a lo largo de la vida. En la esquizofrenia, es posible que una sinaptogénesis anómala impida que las sinapsis normales se fortalezcan aunque se estén "utilizando", y/o permita que las sinapsis "equivocadas" se fortalezcan y se conserven. Hay pruebas de que los episodios recurrentes de brotes psicóticos están asociados a la pérdida progresiva de tejido cerebral en la esquizofrenia y a la pérdida de capacidad de respuesta al tratamiento.

el cerebro joven) a una psicosis de primer brote (cuando la remodelación sináptica se acelera drásticamente y quizás se eliminan sinapsis equivocadas) (Figura 4-66). Una indicación contundente de un curso descendente en la esquizofrenia es lo que ocurre con el tiempo en la capacidad de respuesta al tratamiento y la estructura del cerebro. En el momento de un primer brote psicosis, a menudo hay una fuerte respuesta al tratamiento con los medicamentos para la psicosis, y el cerebro puede parecer normal (véase el cerebro del primer episodio en la Figura 4-66). Sin embargo, a medida que aumenta el número de episodios psicóticos, a menudo debido a la interrupción de la medicación, esto puede acompañarse de una disminución de la respuesta al tratamiento de la medicación para la psicosis y la pérdida progresiva de tejido cerebral observable en las neuroimágenes estructurales (ver segundo, tercero y cuarto episodios y los escáneres cerebrales en la Figura 4-66). Por último, el paciente suele puede progresar a un estado de síntomas negativos y cognitivos omnipresentes sin recuperación y con una relativa resistencia al tratamiento con fármacos para la psicosis y con signos más dramáticos de degeneración cerebral observados con neuroimagen.

La buena noticia es que hay pruebas de que reducir el periodo de psicosis no tratada puede ralentizar la progresión de la esquizofrenia, e incluso existe la esperanza de que los tratamientos presintomáticos o prodrómicos de la esquizofrenia puedan algún día prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad. De hecho, existe un concepto

emergente en psicofarmacología en general por el que los tratamientos que reducen los síntomas también pueden ser modificadores de la enfermedad. Si los mismos agentes que tratan los síntomas de la esquizofrenia podrían también prevenir la aparición de esquizofrenia cuando se administran a individuos de alto riesgo que son presintomáticos o se encuentran en un estado síntomas prodrómicos leves sigue siendo una especulación. Sin embargo, parece ya parece bastante claro que el tratamiento continuo de los pacientes con esquizofrenia una vez que se ha iniciado es ahora el estándar de atención en el tratamiento de la esquizofrenia para maximizar las posibilidades de prevenir o ralentizar un curso de deterioro, la pérdida de tejido cerebral, la triplicación de intentos de suicidio y la resistencia al tratamiento con recaídas después del primer episodio.

¿Es el inicio del neurodesarrollo y la progresión neurodegenerativa de la esquizofrenia el caso para cualquier enfermedad psicótica? Afortunadamente no. Como se discutirá brevemente en la siguiente sección de este capítulo, aunque la esquizofrenia es la enfermedad psicótica más común y conocida, no es sinónimo de psicosis, sino que es sólo una de las muchas causas de psicosis y cada una de ellas tiene su propio inicio y curso de la enfermedad. La historia y el curso natural de la enfermedad en esquizofrenia no suelen ser los mismos para todas las demás enfermedades psicóticas, aunque las formas graves de psicosis bipolar se agrupan a veces con las formas graves de esquizofrenia y se denominan

conjuntamente «enfermedad mental grave» (SMI en inglés). Todas estas formas de psicosis pueden tener un resultado funcional nefasto, incluyendo una vida como «sin techo», muerte prematura, e incluso el confinamiento en el sistema de justicia penal. La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población, y en Estados Unidos se producen más de 300.000 episodios esquizofrénicos agudos al año. Entre el 25% y el 50% de los pacientes con esquizofrenia intentan suicidio, y hasta un 10% acaba por conseguirlo, lo que contribuye a una tasa de mortalidad ocho veces mayor de los pacientes con esquizofrenia que la de la población general. La esperanza de vida de un paciente con esquizofrenia puede ser de 20 a 30 años menos que la de la población general, no sólo por el suicidio, sino también por enfermedades cardiovasculares prematuras. La mortalidad acelerada de enfermedades cardiovasculares prematuras en pacientes con esquizofrenia está causada por factores genéticos y de estilo de vida, como el tabaquismo, la dieta poco saludable y la falta de ejercicio, que conducen a la obesidad y la diabetes, pero también -lamentablemente- por el tratamiento con algunos fármacos antipsicóticos que causan por sí mismos un aumento de la incidencia de la obesidad y la diabetes y, por tanto, un mayor riesgo cardíaco. En Estados Unidos, más del 20% de los días de prestación de la seguridad social se destinan a la atención de pacientes con esquizofrenia. Los costes directos e indirectos de la esquizofrenia sólo en Estados Unidos se estiman en decenas de miles de millones de dólares cada año. Muchos de estos costes en EE.UU, corren a cargo del sistema de justicia penal de tribunales, cárceles, prisiones y hospitales estatales y forenses que proporcionan alojamiento y tratamiento a los pacientes con esquizofrenia debido a la falta de tratamiento ambulatorio adecuado u hospitales de larga duración, como ya se ha comentado. Esto puede estar cambiando debido a los innovadores programas de derivación de pacientes externos que están empezando a enviar a los pacientes del sistema de justicia penal a viviendas sociales y tratamiento en la comunidad, lo que es mucho menos costoso y posiblemente más humano y eficaz que alternar la falta de vivienda y de tratamiento con el encarcelamiento de puerta giratoria.

OTRAS ENFERMEDADES PSICÓTICAS

Los trastornos psicóticos tienen síntomas psicóticos como características definitorias, pero hay otros trastornos en los que los síntomas psicóticos pueden estar presentes pero no son necesarios para el diagnóstico. Los trastornos que requieren la presencia de psicosis como característica definitoria del diagnóstico son la esquizofrenia, el trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos (es decir, el trastorno por sustancias), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno Tabla 4-8 Trastornos en los que la psicosis es una característica definitoria

Esquizofrenia

Trastornos psicóticos inducidos por sustancias o medicamentos

Trastorno esquizofreniforme

Trastorno esquizoafectivo

Trastorno delirante

Trastorno psicótico breve

Trastomo psicótico compartido

Trastorno psicótico debido a otra condición médica

Trastorno psicótico infantil

Tabla 4-9 Trastornos en los que la psicosis es una característica asociada

Mania

Depresión

Trastomos cognitivos

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Enfermedad de Parkinson

psicótico compartido, trastorno psicótico debido a otra condición médica, y el trastorno psicótico (Tabla 4-8). Los trastornos que pueden o no tener síntomas psicóticos como característica asociada incluyen trastornos del humor (tanto la manía bipolar como muchos tipos de depresión), la enfermedad de Parkinson (conocida como psicosis de Parkinson o PDP), y varios trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia (Tabla 4-9).

Los síntomas de la esquizofrenia no son necesariamente exclusivos de la esquizofrenia. Es importante reconocer que varias enfermedades distintas de la esquizofrenia pueden compartir algunas de las mismas cinco dimensiones sintomáticas descritas aquí para la esquizofrenia y mostradas en la Figura 4-59. Por lo tanto, numerosos trastornos, además de la esquizofrenia, pueden tener síntomas positivos (delirios y alucinaciones), como la enfermedad de Parkinson, el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo, la depresión psicótica, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias orgánicas, las enfermedades psicóticas de la infancia, psicosis inducidas por fármacos, y otras. Los síntomas negativos también pueden aparecer en otros trastornos distintos de la esquizofrenia, especialmente en los trastornos del humor y las demencias, en los que puede ser dificil distinguir entre síntomas negativos como la disminución del habla, la falta de contacto visual, la disminución de la capacidad de respuesta emocional, la reducción del interés y la reducción del impulso social y los síntomas cognitivos y afectivos que se dan en estos otros trastornos. Ciertamente,

en

los

par

rob

la esquizofrenia no es el único trastorno con sintomas cognitivos. El autismo, la demencia post-ictus (vascular o multiinfarto), la enfermedad de Alzheimer y otras muchas demencias orgânicas (demencia por cuerpos de Lewy/parkinsoniana, demencia frontotemporal/de Pick, etc.) y trastornos del humor, incluyendo depresión mayor y depresión bipolar, también pueden estar asociadas a las distintas formas de disfunción cognitiva.

Psicosis asociada a trastornos del humor, depresión psicótica, manía psicótica

Los trastornos del humor, desde la depresión unipolar hasta el trastorno bipolar, pueden tener síntomas de psicosis relacionados con sus síntomas del humor. Ya hemos hablado de cómo la esquizofrenia puede tener síntomas relacionados con el humor deprimido, ansiedad, culpa, tensión, irritabilidad y preocupación. Por lo tanto, la esquizofrenia puede tener síntomas afectivos y los trastornos del humor pueden tener síntomas psicóticos. La cuestión es que, siempre que se encuentren síntomas psicóticos, hay que tratarlos, y siempre que se encuentren síntomas afectivos, también, no sólo para aliviar los síntomas afectivos actuales, sino para prevenir el suicidio, que por desgracia es común en los pacientes con esquizofrenia.

Psicosis en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson comienza, por supuesto, con prominentes síntomas motores. Se cree que los síntomas motores son causados por la deposición de cuerpos de Lewy que contienen α-sinucleína en la substantia nigra. Sin embargo, la enfermedad de Parkinson evoluciona en más de la mitad de los casos, especialmente en aquellos con demencia concomitante, a una psicosis con delirios y alucinaciones, denominada psicosis de la enfermedad de Parkinson (PDP). Se han propuesto varias causas para la PDP, siendo la teoría más destacada la acumulación de cuerpos de Lewy en el córtex cerebral, así como en los cuerpos celulares de serotonina en el rafe del cerebro medio (Figuras 4-52C y 4-54). La psicosis en la enfermedad de Parkinson es un gran factor de riesgo para ingresos hospitalarios, ingresos en residencias de ancianos y de mortalidad, con una mortalidad después de 3 años de alrededor del 40% para pacientes de Parkinson después de la aparición de la psicosis.

La PDP no es simplemente esquizofrenia en un paciente de Parkinson. En primer lugar, las alucinaciones en la PDP tienden a ser visuales en lugar de auditivas (por ejemplo, ver personas o animales). En segundo lugar, los delirios tienden a ser un tipo particular de creencia persecutoria (por ejemplo, la impresión de que alguien, particularmente un ser querido, está tratando de dañar, robar, o engañar), o de celos (por ejemplo, la impresión de que la pareja le está engañando). En tercer lugar, la

comprensión de la falsa naturaleza de estas alucinaciones y delirios es inicialmente retenida, lo que no es característico de la psicosis en trastornos psiquiátricos. La PDP se conceptualiza como un desequilibrio de la serotonina y la dopamina con una regulación de los receptores 5HT_{2A} y tratable con antagonistas de la 5HT_{2A} (Figura 4-52C y Figura 4-54).

Psicosis asociada a demencia

A medida que la población mundial envejece, y sin un objetivo identificable para modificar la enfermedad y prevenir la implacable marcha de la demencia, los síntomas conductuales de la demencia reciben cada vez más atención, ya que los pacientes con demencia sobreviven más tiempo y entretanto su demencia progresa. La agitación y la psicosis son síntomas conductuales particularmente comunes e incapacitantes de la demencia y pueden ser dificiles de distinguir entre sí en la demencia. Sin embargo, es importante hacerlo siempre que sea posible, ya que las vías neuronales para estos comportamientos también son diferentes, al igual que sus tratamientos en evolución. La agitación en la demencia se discute en detalle en el capítulo 12 sobre la demencia. En este capítulo hemos cubierto brevemente la psicosis en la demencia. Aunque hemos explicado cómo la psicosis se define generalmente como la presencia de delirios y/o alucinaciones, son los delirios los que suelen ser más comunes en muchas demencias, especialmente la enfermedad de Alzheimer, donde la prevalencia de los delirios en un periodo de 5 años es superior al 50%. Sin embargo, en la demencia por cuerpos de Lewy, los pacientes suelen tener las alucinaciones visuales y delirios característicos de la de la PDP, lo que no es sorprendente, ya que se cree que la deposición de cuerpos de Lewy en el córtex cerebral es una de las causas de la psicosis en ambas enfermedades.

Desde el punto de vista farmacológico, puede importar poco lo que causa la alteración de las vías cerebrales que provocan los síntomas de la psicosis. Puede importar mucho más el lugar en el que se alteran las vías y qué vías se alteran. Es decir, el que una placa amiloide, un ovillo de tau, un pequeño accidente cerebrovascular o un cuerpo de Lewy interrumpa las conexiones glutamato-GABA o serotonina-glutamato en el córtex cerebral, puede no importar mientras la interrupción conduzca a hiperactividad de la dopamina y los síntomas de delirios y alucinaciones (Figura 4-52D y 4-55). Cuando esas mismas condiciones patológicas ocurren en otras vías, presumiblemente esos pacientes no experimentan psicosis, pero sí los demás síntomas de la demencia como las alteraciones de la memoria y la agitación.

Los pacientes con demencia por enfermedad de Alzheimer pueden tener un componente de serotonina en su psicosis, ya que la serotonina en el presubiculum del córtex cerebral se reporta es baja en pacientes con demencia psicótica en comparación con demencia no psicótica. Además, el alelo C102 del gen del receptor SHT_{2A} también puede estar asociado a la psicosis en la enfermedad de Alzheimer. Además, los pacientes de Alzheimer con psicosis tienen significativamente más placas y ovillos en el área temporal-presubicular medial y el córtex frontal medio y niveles cinco veces superiores de la proteína de filamentos helicoidales emparejadostau anormales en las cortezas entorrinal y temporal. Si estas lesiones alteran la regulación de los circuitos de glutamato-GABA-serotonina-dopamina, se supone que son la causa de la psicosis (Figura 4-52D y 4-55).

RESUMEN

Este capítulo ha proporcionado una breve descripción de la psicosis y una amplia explicación de las tres principales teorías de la psicosis, a saber, las relacionadas con dopamina, glutamato y serotonina (5HT). Las principales vías de dopamina, glutamato y serotonina en el cerebro han quedado también descritas. La sobreactividad del sistema mesolímbico puede mediar en los síntomas positivos de la psicosis y puede estar relacionada con la hipofunción de los receptores de glutamato NMDA en las interneuronas GABA que contienen parvalbúmina en el córtex prefrontal y el hipocampo en algunos trastornos psicóticos como la esquizofrenia. La infra actividad del sistema dopaminérgico mesocortical puede mediar en los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia y también podría estar relacionada con receptores NMDA con hipofunción

en diferentes interneuronas GABA. El desequilibrio en la neurotransmisión de serotonina, en particular una actividad excesiva en los receptores 5HT_{2A} en el córtex, puede explicar la psicosis en la enfermedad de Parkinson. El desequilibrio entre la serotonina y el GABA en las neuronas de glutamato del córtex cerebral debido a procesos neurodegenerativos que impiden la inhibición de GABA puede llevar a una excitación excesiva de las neuronas de glutamato por la serotonina que actúa en los receptores 5HT_{2A} y que puede aliviarse con antagonistas de 5HT_{3A}.

La síntesis, el metabolismo, la recaptación y los receptores de dopamina, glutamato y serotonina quedan igualmente explicados en este capítulo. Los receptores D₂ son objetivos de los fármacos que tratan la psicosis, al igual que los receptores 5HT_{2A}, específicamente para la psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson y las demencias. Los receptores de glutamato NMDA requieren una interacción no sólo con el neurotransmisor glutamato, sino también con los cotransmisores glicina o D-serina.

La desconectividad de las sinapsis que contienen receptores NMDA, causada por influencias genéticas y ambientales/ epigenéticas es una de las principales hipótesis sobre la causa de la esquizofrenia, incluida la hiperactividad del glutamato y la hipofunción de los receptores NMDA, así como el aumento de la dopamina mesolímbica, y la disminución de la dopamina mesocortical. Toda una serie de genes de susceptibilidad que regulan la conectividad neuronal y la formación de sinapsis puede representar un hipotético fallo biológico central en la esquizofrenia.

Actuación sobre los receptores de dopamina y serotonina como objetivo en psicosis, humor y más: los denominados "antipsicóticos"

La actuación sobre los receptores de dopamina D. mesolímbicos/mesostriatales provoca acciones antipsicóticas 161

La actuación sobre los receptores de dopamina D, en las vias mesolímbicas/mesostriatales y mesocorticales provoca síntomas negativos secundarios 162 Sintomas negativos secundarios debidos a la actuación sobre los receptores de dopamina D. mesolimbicos 162

Sintomas negativos secundarios debidos a la actuación de los receptores de dopamina D, mesocorticales 163

La actuación sobre los receptores de dopamina D, tuberoinfundibulares provoca un aumento de la prolactina 164

La actuación sobre los receptores de dopamina D, nigroestriatales causa efectos secundarios motores

Parkinsonismo inducido por fármacos 166 Distonía aguda inducida por fármacos 169 Acatisia 169

Síndrome neuroléptico maligno 169 Discinesia tardía 170

Fármacos que actúan sobre los receptores de dopamina D,: los llamados "antipsicoticos" de primera generacion o convencionales 179 Fármacos que actúan sobre los receptores de

serotonina 2A con o sin acción simultánea sobre los receptores de dopamina D,

Dopamina 183

Regulación de la liberación de dopamina por el receptor 5HT₂₄ en tres vías descendentes 184

Fármacos dirigidos a los receptores de serotonina 1A y dopamina D, como agonistas parciales 189 Agonismo parcial D, 189

¿Cómo es que el agonismo parcial D, causa menos efectos secundarios motores que el antagonismo D,?

Agonismo parcial de 5HT, 193

Vínculos entre las propiedades de unión a receptores de los fármacos utilizados para tratar la psicosis y otras acciones terapéuticas y efectos secundarios 195

Acciones antidepresivas en la depresión bipolar y unipolar 195

Acciones ansiolíticas 196

Agitación en la demencia 197

Acciones hipnóticas y sedantes 197

Acciones cardiometabólicas 198

Propiedades farmacológicas de algunos antagonistas D2 de primera generación 201

Clorpromazina 201

Flufenazina 202

Haloperidol 202

Sulpirida 202

Amisulprida 203

Una visión general de las propiedades farmacológicas de los antagonistas individuales de 5HT,,/D, y de los agonistas parciales de D₂/5HT_{1A} Agonistas Parciales: Las Pinas, muchas Donas y una Rona, dos Pips y un Rip 204

Las Pinas 222

Muchas Donas y una Rona 234

Dos Pips y un Rip 239

Antagonista selectivo de 5HT2A 240

Los otros 240

Futuros tratamientos para la esquizofrenia 241

Roluperidona (MIN-101) 241

Antagonistas D3 241

Agonistas de los receptores de aminas traza

y SEP-363856 241

Agonistas colinérgicos 242

Otras ideas 242

Resumen 242

En este capítulo se analizan los fármacos que actúan sobre los receptores de dopamina, los receptores de serotonina, o ambos, para el tratamiento de la psicosis, la manía y la depresión. También se explora una miríada de receptores de neurotransmisores adicionales que implican estos agentes. Los fármacos tratados en este capítulo clásicamente se han llamado "antipsicóticos", pero esta denominación se considera ahora anticuada y confusa ya que estos mismos agentes se utilizan con más frecuencia para los trastornos del humor que para la psicosis, y

sin embargo no se clasifican como "antidepresivos". Como se ha mencionado anteriormente, a lo largo de este libro de texto nos esforzamos por utilizar una nomenclatura moderna basada en la neurociencia, en la que los fármacos se denominan por su mecanismo de acción farmacológico y no por su indicación clínica. Por lo tanto, los fármacos que se analizan en este capítulo tienen "acción antipsicótica", pero no se denominan "antipsicóticos"; también tienen "acción antidepresiva" pero no se llaman "antidepresivos". En cambio, este

capítulo revisa una de las clases de agentes psicotrópicos que más se prescriben en la psiquiatría actual, a saber, los que se dirigen a los receptores de dopamina y serotonina; éstos comenzaron como fármacos para la psicosis, y más tarde se extendieron a un uso aún más frecuente como fármacos para la manía, depresión bipolar y depresión unipolar resistente al tratamiento. Se perfila en el horizonte el uso de algunos de estos agentes en el TEPT (trastorno de estrés postraumático), la agitación en la demencia, y más. Analizamos cómo las propiedades farmacológicas de estos agentes no sólo forman una única gran clase de muchos agentes, sino cómo cada agente individual tiene propiedades de unión que hacen que cada agente sea único con respecto a los demás.

Se remite al lector a los manuales de referencia y libros de texto habituales para obtener información práctica sobre la prescripción, ya que este capítulo de los fármacos para la psicosis y los trastornos del humor hace hincapié en los conceptos farmacológicos básicos del mecanismo de acción y no en cuestiones prácticas como la forma de prescribir estos fármacos (para esa información, véase, por ejemplo, Psicofarmacología esencial de Stahl: guía del prescriptor, que acompaña a este libro de texto).

Los conceptos farmacológicos desarrollados aquí deberían ayudar al lector a comprender la justificación de cómo utilizar cada uno de los diferentes agentes, basándose en sus interacciones con los sistemas de receptores de dopamina y serotonina, y en segundo lugar con otros sistemas de neurotransmisores. Dichas interacciones a menudo pueden explicar tanto las acciones terapéuticas como los efectos secundarios de los distintos fármacos de este grupo. La comprensión de las interacciones con los receptores de cada fármaco también permite diferenciar un fármaco de otro y adaptar la selección de un tratamiento farmacológico, haciendo coincidir los mecanismos farmacológicos de un fármaco específico con las necesidades terapéuticas y de tolerabilidad de cada paciente.

Mecanismos terapéuticos de los fármacos para la psicosis

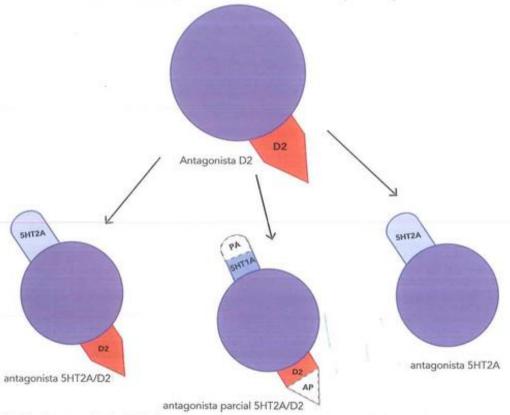


Figura 5-1 Mecanismos terapéuticos de los fármacos para psicosis. El primer mecanismo identificado para el tratamiento de la psicosis fue el antagonismo de dopamina-2 (D_2) , y durante varias décadas todos los medicamentos disponibles fueron antagonistas D_2 . En la actualidad, hay muchos agentes disponibles con mecanismos adicionales, incluyendo el antagonismo D_2 combinado con antagonismo de serotonina (5HT) 2A (5HT_{2A}), agonismo parcial D_2 (AP) combinado con agonismo parcial de serotonina 1A (5HT_{2A}), y antagonismo de 5HT_{2A} solo.

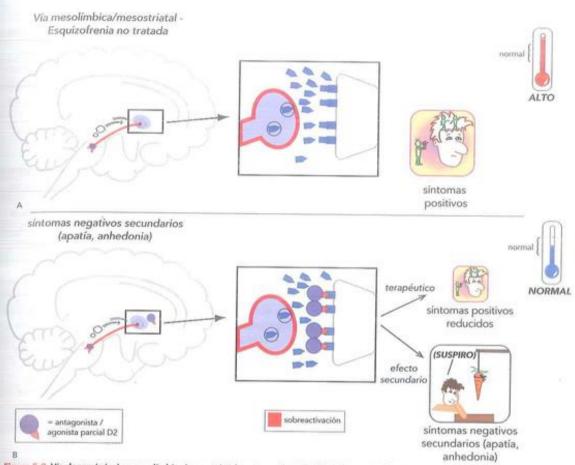


Figura 5-2 Vía dopaminérgica mesolímbica/mesostriatal y antagonistas D₂. (A) En la esquizofrenia no tratada, la via mesolímbica/ mesoestriatal es hiperactiva, indicado aquí por la via que aparece en rojo, así como por el exceso de dopamina en la sinapsis. Esto conduce a síntemas positivos como los delirios y las alucinaciones. (B) La administración de un antagonista D₂ o un agonista parcial bloquea la unión de la dopamina al receptor D₂, lo que reduce la hiperactividad en esta via y, por lo tanto reduce también los sintomas positivos. Sin embargo, dado que la via mesolímbica/mesoestriatal de la dopamina también desempeña un papel en la regulación de la motivación y la recompensa, el bloqueo de los receptores D₂ puede provocar síntomas negativos secundarios como la apatía y la anhedonia.

LA ACTUACIÓN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D₂ MESOLÍMBICOS/ MESOSTRIATALES PROVOCA ACCIONES ANTIPSICÓTICAS

¿Cómo funcionan los fármacos aprobados para el tratamiento de la psicosis, especialmente en la esquizofrenia? El primer tratamiento efectivo para la esquizofrenia y otros desórdenes psicóticos surgió de forma imprevista a partir de observaciones clínicas hace unos 70 años, más que de un conocimiento científico de las bases neurobiológicas de la psicosis o del mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos efectivos. Así, los primeros fármacos antipsicóticos (aparte de

los tranquilizantes sedantes) fueron descubiertos, accidentalmente, en la década de 1950 cuando se observó la mejora de la psicosis que producía un fármaco con propiedades antihistamínicas (clorpromacina) en pacientes esquizofrénicos. La clorpromacina tiene ciertamente propiedades antihistamínicas, pero su efecto antipsicótico en la esquizofrenia no depende de ellas. Una vez se comprobó que era un antipsicótico eficaz, pasó a probarse en laboratorio para descubrir su mecanismo de acción, identificado como un antagonismo del receptor de dopamina D, (Figuras 5-1 y 5-2).

Pronto en los ensayos clínicos, tanto la clorpromacina como otros antipsicóticos, demostraron provocar "neurolepsis", una exagerada lentitud o ausencia de movimientos motores así como conducta indiferente en animales de laboratorio. Al descubrirse que los primeros psicóticos producían con mucha frecuencia este efecto sobre los animales de laboratorio se pasó a denominarlos también "neurolépticos". En humanos, estos antipsicóticos originales producen igualmente dicha neurolepsis, que aparece como un enlentecimiento psicomotor, aplanamiento afectivo e indiferencia, también llamados síntomas negativos "secundarios" porque imitan los síntomas negativos primarios asociados con la propia enfermedad no tratada (Figures 4-56 a 4-59 y Tablas 4-4 y 4-5). Hoy sabemos que la neurolepsis y los síntomas negativos secundarios serían provocados al menos en parte por el bloqueo de los receptores D, que normalmente facilitan la motivación y recompensa (Figura 5-2B) como el"precio que hay que pagar"para simultáneamente bloquear los receptores D, que se supone producirán los síntomas positivos de psicosis debido a una excesiva liberación de dopamina (ver Figura 5-2A).

En los años 70 se descubrió que la clave que explicaba la propiedad antipsicótica de todos los "neurolépticos" era su capacidad para bloquear los receptores D, de la dopamina (Figura 5-1 y Figura 4-15), especificamente los situados en la vía dopaminérgica mesolímbica/ mesoestriatal (Figura 5-2B; ver también Figura 4-15). Esta propiedad farmacológica ha sido conservada por muchos de los agentes más nuevos, algunos de los cuales añaden un antagonismo muy potente de la serotonina 2A (5HT,,) y/o agonismo parcial 5HT, al antagonismo D, otros sustituyen el antagonismo D, por un agonismo parcial D,, y, más recientemente, otros que sólo tienen antagonismo 5HT, y abandonan por completo el antagonismo D, (Figura 5-1). Los efectos de la actuación sobre los receptores de serotonina de los nuevos agentes y del agonismo parcial se analizan en detalle más adelante. También se explica en las siguientes secciones cómo la actuación sobre los receptores de serotonina y dopamina en distintos circuitos cerebrales no sólo tiene efectos terapéuticos en la psicosis y otras afecciones, sino también efectos secundarios. Estos fármacos se clasifican primero en varios grupos generales y después se analiza cada uno de los fármacos.

LA ACTUACIÓN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D, **EN LAS VÍAS MESOLÍMBICAS/** MESOSTRIATALES Y MESOCORTICALES PROVOCA SÍNTOMAS NEGATIVOS SECUNDARIOS

Síntomas negativos secundarios debidos a la actuación sobre los receptores de dopamina D, mesolímbicos

Se cree que los receptores D, de la vía mesolímbica no solo facilitan los síntomas positivos de la psicosis desde una liberación excesiva de dopamina en el cerebro (ver

Figuras 4-14, 4-15 y 5-2A), sino que también tienen un papel fundamental en el sistema de motivación y recompensa del cerebro (Figures 4-14 v 5-2B). De hecho, el nucleus accumbens, un objetivo principal de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas/ mesostriatales en el estriado emocional ventral, es considerado el "centro del placer" del cerebro. Podría tratarse de la vía final común de todo refuerzo y recompensa (aunque resulte una simplificación excesiva). incluyendo no solo las recompensas habituales (tales como el placer de una buena comida, el orgasmo, escuchar música) sino también la recompensa artificial del abuso de sustancias (ver discusión sobre los fármacos

de abuso en el Capítulo 13).

Si la estimulación normal del receptor D, mesolímbico se asocia con la experiencia del placer (Figura 4-14) y la estimulación excesiva de los receptores D, mesolímbicos con los síntomas positivos de la psicosis (Figura 5-2A), el antagonismo/agonismo parcial de D, no sólo puede reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia, sino que al mismo tiempo bloquea los mecanismos de recompensa (ambos mostrados en la Figura 5-2B). Cuando esto ocurre, puede dejar a los pacientes con una sensación de apatía, anhedonía y falta de motivación, interés o alegría por las interacciones sociales, un estado muy similar al de los síntomas negativos de la de la esquizofrenia. Sin embargo, estos síntomas negativos son causados por el fármaco, no por la enfermedad, por lo que se denominan síntomas negativos "secundarios". Cuando se administran bloqueadores D., como ya se ha mencionado un estado conductual adverso puede ser producido simultáneamente, a veces llamado llamado "síndrome de déficit inducido por neurolépticos" porque se parece mucho a los síntomas negativos producidos por la propia esquizofrenia, y esto recuerda a la "neurolepsis" en los animales. El casi cierre de la vía dopaminérgica mesolímbica de la dopamina, a veces necesaria para mejorar los síntomas positivos de la psicosis (Figura 5-2A), puede suponer un fuerte "coste de la actividad" para el paciente al causar un empeoramiento de la anhedonia, la apatía y otros síntomas negativos (Figura 5-2B). El empeoramiento de síntomas negativos con pérdida de placer causados por el tratamiento con fármacos para la psicosis es una explicación parcial plausible de la alta incidencia de tabaquismo y abuso de drogas en la esquizofrenia, ya que los pacientes pueden intentar superar esta anhedonia y falta de experiencias placenteras. El aplanamiento emocional y el empeoramiento de los síntomas negativos pueden contribuir a que los pacientes dejen de tomar los bloqueadores D, que se les administran.

El tratamiento de los síntomas negativos incluye la reducción del bloqueador D, o cambiar a un bloqueador D, que se tolere mejor; algunos medicamentos complementarios pueden ser útiles en la reducción de los síntomas negativos, incluidos los fármacos que tratan la depresión. Otros agentes se encuentran en diversas fases de desarrollo para los síntomas negativos e incluyen antagonistas de la 5HT_{2A} así como agonistas parciales de la dopamina 3 (D₃), como se discute más adelante en la sección sobre agentes individuales.

Síntomas negativos secundarios debidos a la actuación sobre los receptores de dopamina D₂ mesocorticales

Los síntomas negativos (Figura 5-3A) también pueden empeorar por las acciones de los antagonistas/agonistas parciales D, en la vía dopaminérgica mesocortical (Figura 5-3B).

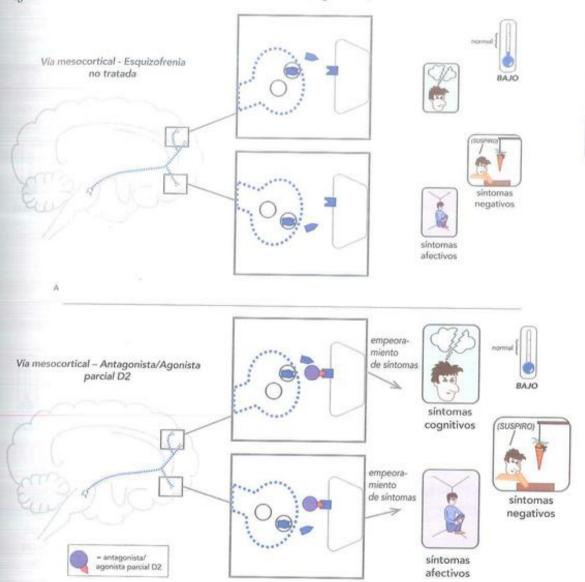


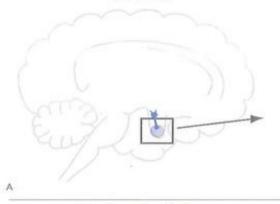
Figura 5-3 Vía dopaminérgica mesocortical y antagonistas D₂. (A) En la esquizofrenia no tratada, las vías dopaminérgicas mesocorticales al córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) y al córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) son hipoactivas, indicado aquí por los contornos punteados de la vía. Esta hipoactividad está relacionada con los síntomas cognitivos (en el CPFDL), los síntomas negativos (en el CPFDL y la CPFVM) y los síntomas afectivos de la esquizofrenia (en el CPFVM). (B) La administración de un antagonista o agonista parcial D₂ podría reducir aún más la actividad en esta vía y, por tanto, empeorar potencialmente estos síntomas.

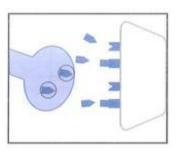
Los fármacos para la psicosis también bloquean los receptores D₂ que están presentes en la vía dopaminérgica mesocortical (Figura 5-3B), donde la dopamina ya es hipotéticamente deficiente en la esquizofrenia (véanse las Figuras 4-17 a 4-19). Esto puede causar o empeorar no sólo los síntomas negativos de la esquizofrenia, sino también los síntomas afectivos relacionados con la acción de la dopamina en la vía dopaminérgica mesocortical, aunque sólo haya una baja densidad de receptores D₂ en el córtex (Figura 5-3B).

LA ACTUACIÓN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D₂ TUBEROINFUNDIBULARES PROVOCA UN AUMENTO DE LA PROLACTINA

Los receptores D, en la vía dopaminérgica tuberoinfundibular también son bloqueados cuando se administran antagonistas D, haciendo que la concentración plasmática de la prolactina aumente,

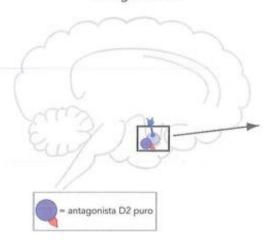
Vía tuberoinfundibular - Esquizofrenia no tratada

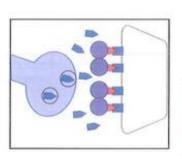






Via tuberoinfundibular – Antagonista D2









elevación de los niveles de prolactina

8

Figura 5-4 Via dopaminérgica tuberoinfundibular y antagonistas D₂. (A) La via dopaminergica tuberoinfundibular, que se proyecta desde el hipotalamo a la hipófisis, es, teoricamente, "normal" en la esquizofrenia no tratada. (B) Los antagonistas de los receptores D₂ reducen la actividad en esta via impidiendo la unión de la dopamina a los receptores D₂. Esto ocasiona que se eleven los niveles de prolactina, lo que se relaciona con efectos secundarios como galactorrea (secreciones mamarias) y amenorrea (menstruación irregular).

lo que se llama hiperprolactinemia (Figura 5-4). Esto está asociado a una fenómeno llamado ginecomastia. o aumento del tamaño de los pechos, tanto en hombres como en mujeres, y a otra condición denominada galactorrea (secreciones mamarias) y amenorrea (ciclos menstruales irregulares o falta de éstos). Por tanto, la hiperprolactinemia puede, sobre todo en mujeres, interferir con la fertilidad. Podría también llevar a una desmineralización ósea más rápida, especialmente en mujeres posmenopáusicas que no reciben tratamiento de sustitución estrogénica. Otros posibles problemas asociados con niveles elevados de prolactina pueden incluir la disfunción sexual y el aumento de peso, aunque el papel de la prolactina en la causa de estos problemas no está claro.

Via nigroestriatal - Esquizofrenia no tratada

■ LA ACTUACIÓN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D₂ NIGROESTRIATALES PROVOCA EFECTOS SECUNDARIOS MOTORES

Los efectos secundarios motores son causados por los antagonistas D₂/agonistas parciales D₂ que bloquean los receptores D₃ en la vía motora nigroestriada (Figura 5-5). Cuando se bloquean los receptores D₂ de forma aguda en la vía nigroestriada –la misma vía que degenera en la enfermedad de Parkinson–, esto puede causar una condición conocida como parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) porque se parece a la enfermedad de Parkinson con temblor, rigidez muscular y ralentización de los movimientos (bradicinesia) o pérdida de movimiento

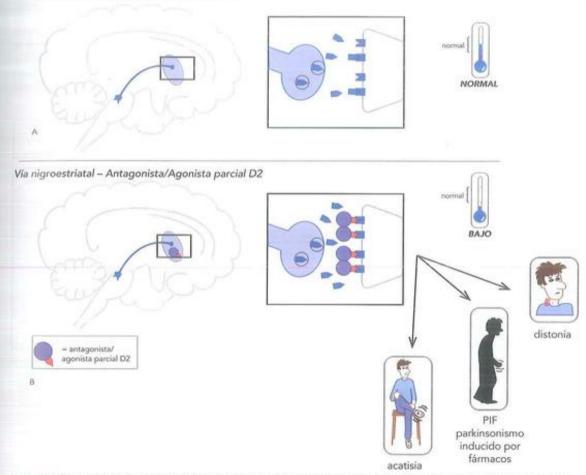


Figura 5-5 Vía dopaminérgica nigroestriatal y antagonistas D₂. (A) La vía dopaminérgica nigroestriatal no se ve teóricamente afectada en la esquizofrenia no tratada. (B) El bloqueo de los receptores D₂ impide la unión de la dopamina en el estriado y puede causar efectos secundarios motores como parkinsonismo inducido por fármacos (temblor, rigidez muscular, ralentización o pérdida de movimiento), acatisia (inquietud motora) y distonía (torsiones y contracciones involuntarias).

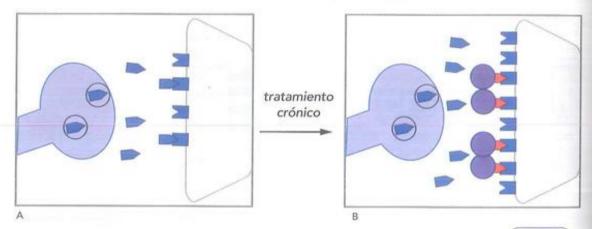
(acinesia) (Figura 5-5B). A menudo, cualquier sintoma motor anormal provocado por los bloqueadores de los receptores D, se agrupan y se denominan colectivamente síntomas extrapiramidales (SEP), pero SEP es un término anticuado y relativamente impreciso para describir los efectos secundarios motores de los antagonistas/agonistas parciales. Una consecuencia práctica de agrupar todos los movimientos inducidos por los bloqueantes D, como SEP es que los diferentes sintomas motores pueden tener diferentes manifestaciones clínicas y, lo que es más importante, que diferentes manifestaciones clínicas y, lo que es más importante, tratamientos muy diferentes. Términos más precisos que SEP incluyen no sólo el PIF, sino también la acatisia (inquietud motora) y la distonía (torsiones y contracciones involuntarias), que también pueden ser causadas por la activación aguda de antagonistas/agonistas parciales y que se se comentan más adelante.

Otro trastorno de movimiento involuntario anormal puede ser causado por el bloqueo crónico de los receptores D₂ en la vía dopaminérgica nigroestriatal, a saber, la discinesia tardía (DT) ("tardía" porque, a diferencia de los otros síntomas motores causados por el bloqueo D₂, estos movimientos involuntarios son tardíos y de aparición retardada, a menudo después de meses o años de tratamiento) (Figura 5-6). La DT aparece sólo después de un tratamiento crónico con bloqueadores D₂, y puede ser irreversible. Consiste en movimientos involuntarios

continuos, a menudo de la cara y la lengua, como la masticación constante, protrusiones de la lengua, muecas faciales, pero también movimientos de las extremidades que pueden ser rápidos, espasmódicos o coreiformes (baile). Por desgracia, el PIF y la DT se agrupan a menudo como SEP, lo que impide diferenciar una de la otra, a pesar de que tienen farmacologías esencialmente opuestas y tratamientos muy diferentes, como se explica a continuación. Ahora que existen tratamientos tanto para el PIF como para la DT, es más importante que nunca hacer esta diferenciación para poder administrar el tratamiento adecuado. El alivio inadecuado de los efectos secundarios motores de los bloqueadores D, es una de las principales razones por las que los pacientes dejan la medicación.

Parkinsonismo inducido por fármacos

El efecto secundario más común de los fármacos dirigidos a los receptores D₂ para la psicosis es el parkinsonismo inducido por fármacos, explicado como la presencia de temblores, rigidez muscular y ralentización de los movimientos (bradicinesia) o pérdida de movimiento (acinesia). El tratamiento clásico del PIF es el uso de "anticolinérgicos", es decir, fármacos que bloquean los receptores muscarínicos colinérgicos, especialmente el receptor M₁ postsináptico. Este enfoque aprovecha el equilibrio recíproco normal entre la dopamina y la acetilcolina en el cuerpo estriado (Figura 5-7A). Las neuronas





discinesia tardía

Figura 5-6 Discinesia tardía. (A) La dopamina se une a los receptores D₂ en la vía nigroestriada. (B) El bloqueo crónico de los receptores D₂ en la vía dopaminérgica nigroestriatal puede causar una regulación al alza de esos receptores, llevando a una condición motora hipercinética conocida como discinesia tardía, caracterizada por movimientos faciales y linguales (por ejemplo, protrusiones de la lengua, muecas faciales, masticación), así como así como movimientos rápidos y espasmódicos de las extremidades.

dopaminérgicas de la vía motora nigroestriatal hacen conexiones postsinápticas en interneuronas colinérgicas (Figura 5-7A). La dopamina que actúa en los receptores D, normalmente inhibe la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas nigroestriatales postsinápticas (Figura 5-7A). Cuando se administran bloqueadores D., la dopamina ya no puede suprimir la liberación de acetilcolina, desinhibiendo así la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas (yéase el aumento de la liberación de acetilcolina en la Figura 5-7B). Esto, a su vez, conduce a una mayor excitación de los receptores colinérgicos muscarínicos postsinápticos en las neuronas GABAérgicas, lo que hipotéticamente conduce en parte a la inhibición de los movimientos y a los síntomas del PIF (acinesia, bradicinesia rigidez y temblores). Sin embargo, cuando el aumento de la liberación de acetilcolina se bloquea con anticolinérgicos en los receptores colinérgicos muscarínicos, esto hipotéticamente restablece en parte el equilibrio normal entre la dopamina y la acetilcolina en el estriado, y el PIF se reduce (Figura 5-7C).

Empíricamente, los anticolinérgicos funcionan en la práctica clínica para reducir el PIF, especialmente la causada por algunos de los bloqueadores D, más antiguos

que carecen de acciones serotoninérgicas. Por otro lado, hay muchos problemas potenciales en la administración de anticolinérgicos (como la benztropina), es decir, efectos secundarios periféricos, como sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento. y efectos secundarios centrales como somnolencia, disfunción cognitiva, problemas de memoria, concentración y ralentización cognitiva (Figura 5-8). Para agravar la situación, muchos medicamentos para la psicosis tienen propiedades anticolinérgicas, como se verá más adelante para cada agente individual. Además, muchos pacientes toman medicamentos concomitantes psicotrópicos y no psicotrópicos que tienen propiedades anticolinérgicas. Por lo tanto, el clínico debe estar atento a la carga anticolinérgica total para cada paciente y también debe vigilar los efectos secundarios que pueden interferir con el funcionamiento cognitivo normal y llevar a una disminución de la motilidad intestinal que puede ser mortal llamada íleo paralítico. En definitiva, hoy en día muchos pacientes con bloqueadores D, están sobremedicados en la carga anticolinérgica total. A menudo deben buscarse alternativas a estos agentes, como el uso de un fármaco diferente para la psicosis que carezca de propiedades anticolinérgicas, o la interrupción

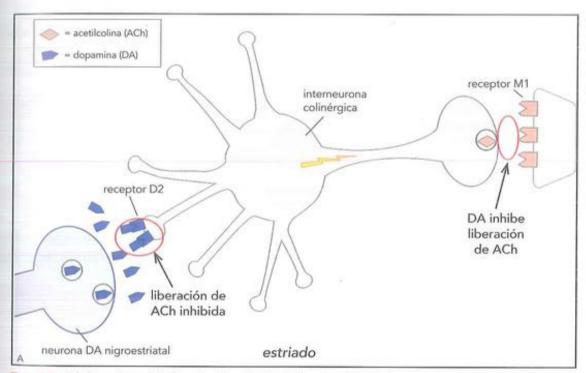


Figura 5-7A Relación reciproca de la dopamina y la acetifcolina. La dopamina y la acetifcolina tienen una relación reciproca en la vía dopaminérgica nigroestriatal. Las neuronas dopaminérgicas realizan aquí conexiones postsinápticas con la dendrita de una neurona colinérgica. Normalmente, la unión de la dopamina a los receptores D₂ suprime la actividad de la acetifcolina (no se libera acetifcolina del axón colinérgico de la derecha).

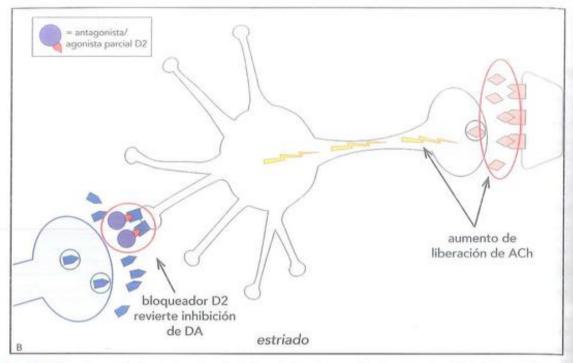


Figura 5-7B Dopamina, acetilcolina y antagonismo D₂. Dado que la dopamina normalmente suprime la actividad de la acetilcolina, la eliminación de la inhibición de la dopamina provoca un aumento de la actividad de la acetilcolina. Como se muestra aquí, si se bloquean los receptores D₂ en la dendrita colinérgica de la izquierda, la liberación de acetilcolina del axón colinérgico de la derecha aumenta. Esto se asocia con la producción de parkinsonismo inducido por fármacos.

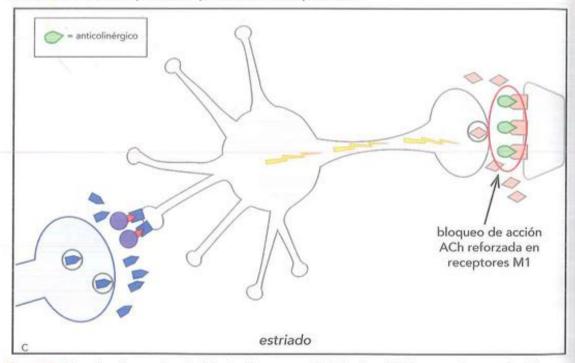


Figura 5-7C Antagonismo D₂ y agentes anticolinérgicos. Una compensación de la sobreactividad que se produce cuando se bloquean los receptores D₂ es el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarinicos con un agente anticolinérgico (los receptores M₁, son bloqueados por un anticolinérgico en el extremo derecho). Esto hipotéticamente restablece en parte el equilibrio normal entre la dopamina y la acetilcolina y puede reducir los síntomas del parkinsonismo inducido por fármacos.

lla

M1 insertado

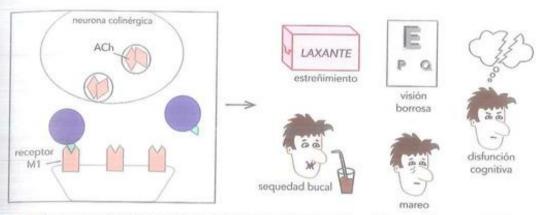


Figura 5-8 Efectos secundarios del bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos. El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos puede reducir el parkinsonismo, pero también puede inducir efectos secundarios como estreñimiento, visión borrosa, sequedad bucal, somnolencia y disfunción cognitiva (problemas de memoria, concentración y lentitud en el procesamiento cognitivo).

de los medicamentos anticolinérgicos, o el uso de amantadina, que carece de propiedades anticolinérgicas pero puede paliar los síntomas de PIF.

Se cree que el mecanismo de acción de la amantadina es un antagonismo débil de los receptores de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato), lo que puede provocar cambios en la actividad de la dopamina en las vías motoras estriatales directas e indirectas. Independientemente de su mecanismo de acción, la amantadina puede ser útil para mejorar el PIF y también tiene algunas pruebas de ser útiles en la DT y en las discinesias inducidas por levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Distonía aguda inducida por fármacos

Ocasionalmente, la exposición a bloqueadores D, especialmente a aquellos que no tienen propiedades serotoninérgicas ni anticolinérgicas puede causar una condición llamada distonía, a menudo tras la primera exposición al bloqueador D, La distonía es un espasmo intermitente o continuo de los músculos de la cara, el cuello, el tronco, la pelvis, las extremidades o incluso los ojos. Las distonías inducidas por fármacos pueden ser aterradoras y graves; afortunadamente, la administración de una inyección intramuscular de un anticolinérgico siempre es eficaz en 20 minutos. La causa y el tratamiento de esta afección son otros ejemplos de la importancia clínica del equilibrio entre la dopamina y la acetilcolina en el estriado motor para la regulación de los movimientos (Figuras 5-7A, 5-7B y 5-7C).

El tratamiento crónico con bloqueadores D, también puede causar distonía de aparición tardía como manifestación de la discinesia tardía, a veces también llamada distonía tardía. Ésta requiere un tratamiento similar al utilizado para tratar la DT, ya que los anticolinérgicos rara vez funcionan para esta condición y puede incluso hacer que esta forma de distonía sea peor.

Acaticia

La acatisia es un síndrome de agitación motora que se observa después del tratamiento con bloqueadores D, La acatisia tiene características tanto subjetivas. como objetivas. Subjetivamente, hay una sensación de inquietud interior, malestar mental o disforia. Objetivamente, hay movimientos inquietos, los más típicos son los movimientos de las extremidades inferiores, como balanceo de un pie a otro, caminar o marchar en el mismo sitio o pasearse. A veces, la acatisia inducida por fármacos puede ser difícil de distinguir de la agitación y los movimientos inquietos repetitivos que son parte del trastorno psiquiátrico subvacente. La acatisia no se trata con especial eficacia con medicamentos anticolinérgicos, sino que a menudo se trata más eficazmente con bloqueadores β-adrenérgicos o benzodiacepinas. Los antagonistas del receptor de serotonina 5HT, también pueden ser útiles.

Síndrome neuroléptico maligno

Una complicación rara pero potencialmente fatal puede ocurrir con el bloqueo del receptor D₂, en la vía motora nigroestriatal. Esto se denomina "síndrome neuroléptico maligno", que se asocia con rigidez muscular extrema, fiebres altas, coma, e incluso la muerte. Algunos consideran que el síndrome neuroléptico maligno es la forma más extrema de PIF; otros teorizan que se trata de una complicación tóxica de los fármacos bloqueadores de D₂ en las membranas celulares, incluyendo los músculos. Se trata de una urgencia médica que requiere la retirada del bloqueador D₂, los agentes relajantes musculares

como el dantroleno y los agonistas de la dopamina, así como un tratamiento médico de apoyo.

Discinesia tardia

Patofisiología

Aproximadamente, un 5% de los pacientes que siguen tratamiento con antagonistas D, con escasa o ninguna acción de receptor de serotonina desarrollan discinesia tardía cada año (es decir, un 25% de los pacientes a los cinco años), una perspectiva no demasiado alentadora para una enfermedad de por vida que se inicia alrededor de los veinte años. El riesgo de desarrollo de discinesia tardía en sujetos ancianos llega a alcanzar el 25% dentro del primer año de exposición a antagonistas D. Las estimaciones para los nuevos fármacos D. para la psicosis que tienen acción sobre los receptores serotoninérgicos son más difíciles de obtener, ya que muchos pacientes que los toman han tomado también los fármacos más antiguos en el pasado. Sin embargo, para aquellos que probablemente hayan tomado sólo los nuevos antagonistas D,/5HT,, o agonistas parciales D,/5HT,,, la tasa de DT puede ser aproximadamente la mitad de la de los de los fármacos más antiguos. Estos agentes más nuevos pueden aliviar el PIF también por los mecanismos que se discuten en detalle a continuación. Estos mecanismos son el antagonismo 5HT, y el agonismo parcial 5HT₁₄. Quizás estos mecanismos por los que alivian el PIF sirvan también para reducir las posibilidades de padecer DT.

¿Quiénes de entre todos los que reciben fármacos para psicosis tendrán DT y cómo ocurre esto? Algunas pruebas sugieren que aquellos que son más vulnerables a padecer PIF con el bloqueo agudo de D, pueden ser también más vulnerables a padecer DT con el bloqueo crónico de D., Una teoría es que los receptores D. nigroestriatales más sensibles al bloqueo desencadenan una forma de neuroplasticidad indeseable llamada supersensibilidad en reacción al bloqueo de los receptores D, (Figuras 5-6). Si el bloqueo de los receptores D, se suprime con la suficiente antelación, la DT puede revertirse. Esta reversión se debe teóricamente a un "restablecimiento" de los receptores D, supersensibles por un retorno adecuado normal en el número o la sensibilidad de los receptores D, en la vía nigroestriatal una vez se retira el fármaco antipsicótico que había estado bloqueando estos receptores. Sin embargo tras un tratamiento prolongado, a veces los receptores D, no pueden volver a la normalidad, ni siquiera cuando se interrumpen los fármacos que bloquean los receptores. Esto da lugar a una DT irreversible, que persiste tanto si se administran bloqueadores D, como si no.

Curiosamente, los receptores D₂ en el estriado motor parecen reaccionar de forma muy parecida tanto a la estimulación crónica con levodopa en la enfermedad de Parkinson como al bloqueo crónico por antagonistas/ agonistas parciales D, en la esquizofrenia. Es decir, la administración crónica de levodopa en la enfermedad de Parkinson puede llevar a discinesias inducidas por levodopa que se parecen mucho a la DT, y pueden compartir una fisiopatología similar de plasticidad estriatal aberrante y "aprendizaje" neuronal anormal. Quizás la lección aquí es no jugar con el fuego de los receptores de dopamina en el estriado motor, jo podríamos quemarnos!

Una visión más detallada de los efectos de los antagonistas/agonistas parciales D, en el sistema dopaminérgico nigroestriatal se muestra en las Figuras 5-9A, 5-9B y 5-9C. Esta visión se presentó en el Capítulo 4 y se ilustra en las Figuras 4-13B, 4-13C, 4-13D, 4-13E y 4-13F. Algunas fibras de la vía dopaminérgica nigroestriatal, en particular las que se provectan medialmente al estriado asociativo, pueden ser hiperactivas como parte del sistema límbico (emocional) y contribuir a los síntomas positivos de la psicosis (véase la Figura 4-16B). Otras proyecciones dopaminérgicas nigroestriatales, en particular las que se proyectan al estriado sensoriomotor, forman parte del sistema nervioso extrapiramidal y controlan los movimientos motores; estas son las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales representadas en las Figuras 5-9A, 5-9B y 5-9C.

Normalmente, la dopamina actúa en los receptores D de la vía motora indirecta, que es el subtipo de receptor presente en esta vía. La llamada vía indirecta es también la vía de las acciones de "parada" o "stop" (Figuras 4-13F y 5-9A). Dado que los receptores D, son inhibitorios, la dopamina causa inhibición de la vía de la parada; una forma elegante de la dopamina para decir "adelante" en esta vía (Figuras 4-13B y 5-9A). Así, la dopamina en los receptores D, de la vía indirecta desencadena una señal de "adelante". ¿Qué sucede cuando se bloquea esta acción de la dopamina? Cuando se administran antagonistas/ agonistas parciales D, agudos, se bloquea la capacidad de la dopamina para decir "adelante" porque estos fármacos inhiben la acción de la dopamina en la vía del "stop". Otra forma de decir esto es que los antagonistas D, dicen "stop" en la vía indirecta (Figura 5-9B). Si hay demasiado "stop", esto puede resultar en PIF (Figura 5-9B). En términos técnicos, cuando el "stop" no es inhibido por la acción de la dopamina en los receptores D, en la vía indirecta debido a la presencia de un bloqueador D., entonces los movimientos se "detienen" -a veces tanto que se producen los movimientos lentos y rígidos del PIF (Figura 5-9B).

Si se permite que esta situación persista, los receptores D₂ en la vía indirecta del estriado motor hipotéticamente reaccionan al bloqueo agudo de los receptores D₂, desarrollándose DT cuando el bloqueo de D₃ se vuelve crónico (Figura 5-9C). El mecanismo teórico para esto es una proliferación de cantidades excesivas de receptores D₂ en la vía motora indirecta (Figura 5-9C). Tal vez el sistema dopaminérgico se

Figura postsi de la v

induci D₂ (Fig de la v

Inhibición D2 de la vía de parada Inhibición de "stop" o "adelante" normalmente NST = núcleo subtalámico SN_r = substantia nigra reticulata SN_C= substantia nigra compacta Córtex GPe = globus pallidus externo GPi = globus pallidus interno glu = glutamato GABA = ácido y-aminobutírico DA = dopamina D2 = receptor de dopamina 2 Tálamo STN GP. Estriado la dopamina que inhibe la vía "STOP" permite ir "adelante" normalmente

Figure 5-9A Inhibición del receptor D₂ de la vía nigroestriatal. La dopamina liberada por la vía nigroestriatal se une a los receptores D₂ postsinápticos en una neurona de ácido γ-aminobutírico (GABA) que se proyecta al *globus pallidus* externo. Esto provoca la inhibición de la vía indirecta (stop), indicándole así "adelante".

comprometa en un intento inútil de superar el bloqueo inducido por la droga produciendo más receptores D₂ (Figura 5-9C). El resultado es la supersensibilidad de la vía indirecta a la dopamina. Ha sido difícil de

demostrar, pero los modelos animales y la tomografía por emisión de positrones (TEP) en pacientes con esquizofrenia sugieren, en efecto, que el bloqueo crónico de D₂ en el estriado motor provoca la regulación

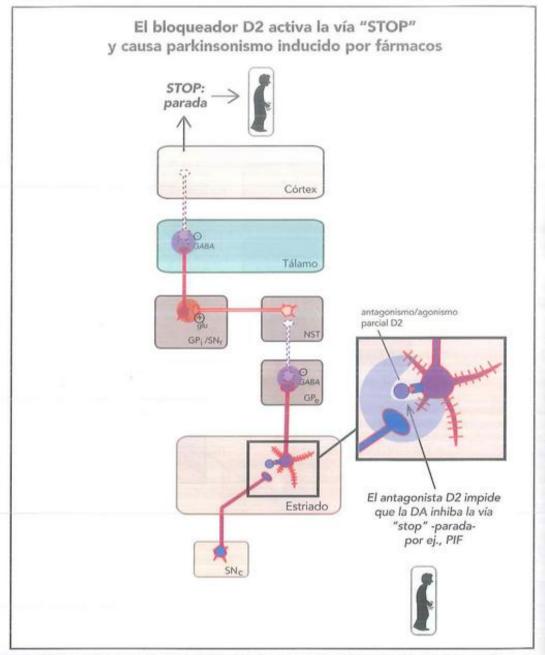


Figura 5-98 El bloqueo del receptor D₂ activa la vía de parada. Se bloquea la liberación de dopamína de la vía nigroestriatal para que no se una a los receptores D₂ postsinápticos de una neurona de ácido γ-aminobutírico (GABA) que se proyecta al *globus pallidus* externo. Esto impide la inhibición de la vía indirecta (stop); en otras palabras, los antagonistas D₂ activan la vía indirecta (stop). Un exceso de "stop" puede provocar parkinsonismo inducido por fármacos.

de los receptores D₂ supersensibles, y esto ocurre en mayor medida en los pacientes con DT. Sea lo que sea que esté sucediendo, conduce a la situación opuesta (Figura 5-9C) a lo recién descrito para el bloqueo agudo de los receptores D₂ (Figura 5-9B). Concretamente, en lugar de no haber suficiente inhibición de las señales de Figura bloque El bloq dopam de "stoj

parada hay dei del blo

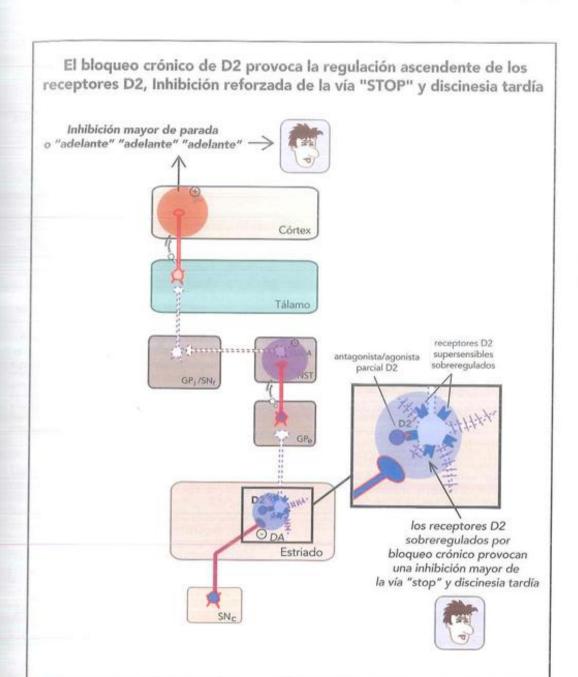


Figura 5-9C Bloqueo crónico del receptor D₂ y sobreinhibición de la vía de parada. La liberación de dopamina por la vía nigroestriatal está bloqueada para que no se una a los receptores postsinápticos D₂ en una neurona GABAérgica que se proyecta al globus pallidus externo. El bloqueo crónico de estos receptores puede conducir a su regulación al alza; los receptores también pueden ser "supersensibles" a la dopamina. La dopamina puede ahora ejercer sus efectos inhibitorios en la vía indirecta (stop), y de hecho causar tanta inhibición de la señal de "stop" que la señal de "adelante" queda hiperactiva, dando lugar a los movimientos involuntarios hipercinéticos de la discinesia tardía.

parada por el bloqueo agudo de D₂ (Figura 5-9B), ahora hay demasiada inhibición de las señales de parada del bloqueo D₂ crónico (Figura 5-9C). La situación ha pasado de movimientos rígidos y lentos del PIF (Figura 5-9B) a movimientos involuntarios rápidos e hipercinéticos de DT (Figura 5-9C). ¿Cuál es el mecanismo que hace que la via indirecta pase de un exceso de "stop" a un exceso de "adelante"? La respuesta puede ser una plasticidad neuronal anormal que provoca la proliferación de demasiados receptores D, y demasiado sensibles en la vía indirecta (Figura 5-9C). Ahora, repentinamente, en lugar de no haber suficiente dopamina en los receptores D, (Figura 5-9B), hay demasiada dopamina en demasiados receptores D, (Figura 5-9C). El estriado motor traduce esto en una inhibición excesiva de la señal de "parada"; por lo tanto, "no hay suficiente stop" y "hay demasiado adelante". Por lo tanto, el tráfico de impulsos neuronales que sale del estriado ya no tiene un límite de velocidad forzado, y así, surgen los movimientos involuntarios de la DT.

La aparición de los movimientos involuntarios anormales de la DT debe ser objeto de un seguimiento específico, mediante un examen neurológico y una escala de valoración como la AIMS (escala de movimientos involuntarios anormales) periódicamente. Las mejores prácticas consisten en controlar los movimientos en cualquier persona que tome alguno de estos fármacos, aunque a menudo no se hace, y especialmente no se hace en pacientes que reciben tratamiento para la depresión, por desgracia. En todo caso, los pacientes con trastornos del humor pueden tener un mayor riesgo de DT. Hay que recordar que se trata de los mismos fármacos, independientemente de en qué pacientes se utilicen.

Tratamiento

Si el cerebro ha "aprendido" literalmente a tener DT en un intento aberrante de compensar el bloqueo crónico de D₂ y esto ha dado lugar a una sobreestimulación indeseada de la dopamina en la vía indirecta, entonces la DT parece ser un trastorno idealmente preparado para responder a intervenciones que reduzcan la neurotransmisión de dopamina. ¿Cómo se puede hacer esto?

Una forma es aumentar la dosis del antagonista D, para bloquear los numerosos receptores D, nuevos, regulados al alza y supersensibles. Aunque esto puede funcionar a corto plazo en algunos pacientes, se hace a expensas de efectos secundarios más inmediatos y la posibilidad de empeorar la DT en el futuro. Otra posibilidad de tratamiento es parar al antagonista D. nocivo con la esperanza de que el sistema motor se reajuste a la normalidad por si mismo y que el trastorno del movimiento se revierta. Muchos pacientes que no tienen un trastorno psicótico subyacente pueden tolerar la interrupción de su antagonista/agonista parcial D., pero la mayoría de los pacientes con psicosis pueden no ser capaces de tolerar la interrupción del antagonista/agonista parcial D., Además, no parece que el cerebro con DT pueda "olvidar" su aprendizaje neuroplástico aberrante muy bien, y sólo algunos pacientes –en particular los que interrumpen el bloqueo D, poco después de la aparición de sus movimientos

de DT- probablemente disfrutarán de la reversión de su DT. La mayoría de los pacientes experimentan un empeoramiento inmediato de sus movimientos cuando se elimina el bloqueo D₂, debido a las acciones completamente desbloqueadas de la dopamina en ausencia de cualquier terapia antagonista D₂. Por lo tanto, la interrupción de los antagonistas D₂ no suele ser una opción en el tratamiento de la DT.

Los últimos avances demuestran que la DT puede tratarse con éxito inhibiendo el transportador vesicular de monoaminas tipo 2 (TVMA2). Los transportadores presinápticos de neurotransmisores liberados en la sinapsis se trataron en el Capítulo 2 (véase la Tabla 2-3 y las Figuras 2-2A y 2-2B). Estos transportadores están localizados en el terminal axónico presináptico y son bien conocidos como "bombas de recaptación" a las que se dirigen muchos fármacos para la depresión (Figuras 2-2A y 2-2B; véase también la discusión de los bloqueadores de la recaptación de monoaminas en el Capítulo 6 sobre depresión). También existen transportadores para los neurotransmisores que están dentro de las neuronas; estos transportadores intraneuronales se encuentran en las vesículas sinápticas y se denominan vesiculares. Se han identificado varios tipos de transportadores vesiculares, entre los que se encuentran diferentes tipos de transportadores para el GABA (ácido γ-aminobutírico), glutamato, glicina acetilcolina, monoaminas y otros (véase el capítulo 2 y las Figuras 2-2A y 2-2B). El transportador específico conocido como TVMA2 se localiza en las vesículas sinápticas dentro de las neuronas de dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina. El TVMA2 actúa para almacenar neurotransmisores intraneuronales hasta que se necesiten para su liberación durante la neurotransmisión (Figura 5-10A). El TVMA2 puede también transportar ciertas sustancias como sustratos "falsos", como la anfetamina y el "éxtasis" (MDMA; 3,4-metilendioximetanfetamina), y estos falsos sustratos pueden competir con el "verdadero" neurotransmisor natural y bloquear su transporte. Esto se trata con más detalle en el Capítulo 11 sobre el tratamiento con estimulantes para el déficit de atención e hiperactividad, y en el Capítulo 13 sobre el abuso de sustancias. Las vesículas sinápticas crean un pH bajo en sus lúmenes (interiores) con una bomba de protones que requiere energía (Capítulo 2 y Figuras 2-2A y 2-2B). El pH bajo sirve a su vez como fuerza motriz para secuestrar neurotransmisor en las vesículas sinápticas.

En realidad hay dos tipos de TVMA2: TVMA1 localizado en las vesículas sinápticas de las neuronas tanto en el sistema nervioso periférico y central, y TVMA2, localizado sólo en las vesículas sinápticas de las neuronas del sistema nervioso central. También se conocen dos tipos de inhibidores de la TVMA2: la reserpina, que inhibe irreversiblemente tanto el

de

in

Almacenamiento de dopamina por TVMA2

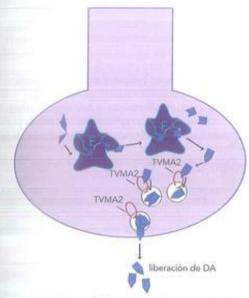


Figure 5-10A Transportador vesicular de monoaminas 2 (TVMA2) y dopamina. El TVMA2 es un transportador intraneuronal localizado en las vesiculas sinápticas. El TVMA2 lleva las monoaminas intraneuronales incluida la dopamina, a las vesículas sinápticas para que puedan almacenarse hasta que se necesiten para su liberación durante la neurotransmisión.

TVMA1 como el TVMA2; y los fármacos relacionados con la tetrabenazina que inhiben reversiblemente sólo el TVMA2. Por eso la reserpina, pero no los fármacos relacionados con la tetrabenazina, se asocia con frecuentes efectos secundarios periféricos, como hipotensión ortostática (la reserpina se utilizaba antiguamente para la hipertensión), congestión nasal, picor y efectos secundarios gastrointestinales. Aunque la TVMA2 transporta múltiples neurotransmisores a las vesículas sinápticas (dopamina noradrenalina, serotonina e histamina), la tetrabenazina afecta preferentemente al transporte de dopamina a dosis clínicas (Figura 5-10B). Cuando los fármacos relacionados con la tetrabenazina bloquean el transporte de dopamina a vesículas presinápticas, la dopamina es rápidamente degradada por la monoamino oxidasa (MAO) dentro de la neurona presináptica, lo que provoca una disminución de la dopamina presináptica proporcional al grado de inhibición de TVMA2 (Figura 5-10B).

La tetrabenazina en sí misma es un profármaco inactivo convertido en cuatro dihidro metabolitos activos por la enzima carbonil reductasa, y los cuatro son inactivados por el CYP450 2D6 (Figura 5-11A). La mayor parte de la inhibición de TVMA2 por la tetrabenazina

Agotamiento de la dopamina por inhibición de TVMA2

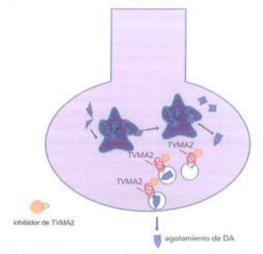


Figura 5-10B. Agotamiento de la dopamina por inhibición de TVMA2. La inhibición de TVMA2 impide que la dopamina sea transportada en las vesículas sinápticas. La dopamina intraneuronal se metaboliza así, lo que lleva al agotamiento de las reservas de dopamina.

se realiza en última instancia por el enantiómero +β-dihidro porque tiene la mayor potencia para TVMA2 de los metabolitos que inhiben TVMA2 (Figura 5-11A). La tetrabenazina no está aprobada para el tratamiento de la DT, pero está aprobada para el tratamiento de un trastorno de movimiento hipercinético relacionado, a saber, la corea de la enfermedad de Huntington. Entre las desventajas de la tetrabenazina está su corta vida media y, por tanto, la necesidad de una dosis tres veces al día; sus efectos secundarios en dosis máximas incluyendo la sedación y el parkinsonismo inducido por el fármaco; la necesidad de realizar pruebas genéticas para los malos metabolizadores de CYP450 2D6 para poder pasar a dosis más altas; y el riesgo de depresión e incluso de suicidio cuando se usa para tratar la enfermedad de Huntington.

Recientemente se ha descubierto un ingenioso recurso llamado deuteración que convierte un fármaco que es un buen sustrato para el CYP450 2D6 en un sustrato más pobre para el CYP450 2D6; esto permite una vida media más larga, una dosificación menos frecuente y niveles plasmáticos máximos más bajos. La deuteración es el proceso de sustitución de algunos de los átomos de hidrógeno en un fármaco con deuterio, también llamado hidrógeno pesado. El deuterio es un isótopo estable del hidrógeno con un núcleo compuesto por un protón y un neutrón, que tiene el doble de la masa del núcleo del hidrógeno ordinario que contiene sólo un protón. Esta sustitución hace que el fármaco sea un sustrato menos favorable para el CYP450 2D6, lo que

se traduce en el aumento de la vida media prevista, la disminución de la frecuencia de dosificación (dos en lugar de tres veces al día), y la reducción de los efectos secundarios de la dosis máxima, todos los problemas de la tetrabenazina no deuterada mencionados anteriormente. En cuanto a consideraciones comerciales. la deuteración también puede reiniciar la vida de la patente del fármaco no deuterado, creando incentivos para el desarrollo del fármaco. Otras ventajas de la tetrabenazina deuterada, también llamada deutetrabenazina son la aprobación reglamentaria específica para el tratamiento de la DT así como de la enfermedad de Huntington, sin necesidad de hacer pruebas genéticas para administrar toda la gama de dosis, y la ausencia de advertencia del riesgo de suicidio. Las desventajas incluyen la necesidad de una administración dos veces al día y la dosificación con alimentos.

Los metabolitos de la deutetrabenazina (Figura 5-11B) son los mismos que los de la tetrabenazina no deuterada (Figura 5-11A). Además del enantiómero +β-dihidro, tanto la tetrabenazina como la deutetrabenazina tienen concentraciones sustanciales de los enantiómeros $-\alpha$ - γ - β -dihidro, que conllevan acciones adicionales sobre los receptores, especialmente el antagonismo de los receptores $5HT_{\gamma}$ y, en menor medida antagonismo de los receptores D_{γ} (Figuras 5-11A y 5-11B).

Otra forma de tetrabenazina es la llamada valbenazina, llamada así porque el aminoácido valina está unido al enantiómero +α de la tetrabenazina. Cuando se ingiere, la valbenazina se hidroliza en valina y +α-tetrabenazina, que es rápidamente convertida por la carbonil reductasa en el enantiómero +α dihidro de la tetrabenazina, el inhibidor más selectivo y potente del TVMA2 entre los cuatro enantiómeros activos (Figura 5-11C). La lenta hidrólisis de la valbenazina da lugar a una larga vida media y una administración diaria. La valbenazina está aprobada para el tratamiento de la DT, no necesita pruebas pruebas genéticas, no necesita dosificación con alimentos, se administra una vez al día y no tiene advertencia de suicidio.

inhi

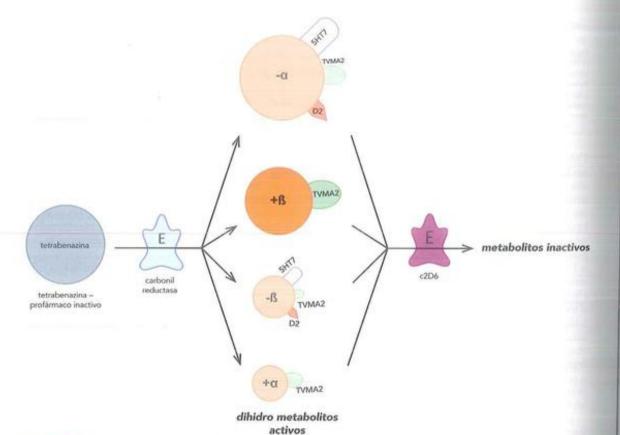


Figura 5-11A Potencia de la tetrabenazina. La tetrabenazina es un profármaco inactivo; su metabolismo por la carbonil reductasa da lugar a cuatro dihidro metabolitos activos, todos los cuales son convertidos en metabolitos inactivos por el CYP450 2D6. De los cuatro metabolitos activos, el enantiómero +β-dihidro tiene la mayor potencia para la TVMA2 y, por tanto, es responsable de la mayor parte de los efectos terapéuticos de la tetrabenazina.

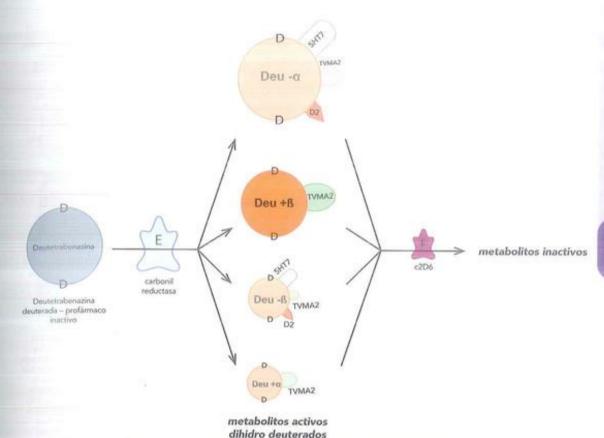


Figura 5-11B Potencia de la deutetrabenazina. La deuteración es el proceso de sustitución de algunos de los átomos de hidrógeno de un fármaco por deuterio. El deuterio tiene un protón y un neutrón y, por tanto, tiene el doble de masa que el hidrógeno. La sustitución del deuterio por hidrógeno hace que sea un sustrato menos favorable para el CYP450 2D6 (mostrado con la enzima c2D6 más pequeña en comparación con la Figura 5-11A). Esto permite una vida media más larga, una menor frecuencia de dosificación y una reducción de los efectos secundarios de la dosis máxima.

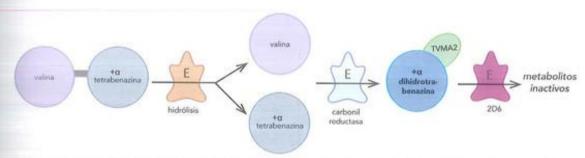


Figura 5-11C Potencia de la valbenazina. La valbenazina es tetrabenazina con el aminoácido valina unido al enantiómero $+\alpha$ de la tetrabenazina. Cuando se ingiere, la valbenazina se hidroliza en valina y $+\alpha$ tetrabenazina y luego se convierte rápidamente por la carbonil reductasa en $+\alpha$ -dihidrotrabenazina. La lenta hidrólisis da lugar a una larga vida media y permite una única toma diaria.

En las Figuras 5-12A a 5-12D se muestra una explicación más detallada del mecanismo de acción de la inhibición de TVMA2 en la DT dentro de las vías directa e indirecta. El estado de los movimientos normales se muestra en la Figura 5-12A, donde la dopamina abajo a la izquierda está potenciando el "adelante" en la vía directa

a los receptores D, y en la parte inferior derecha donde la dopamina inhibe el "stop" en la vía indirecta de los receptores D., El cuerpo estriado regula los movimientos motores normales facilitando o disminuyendo la liberación de dopamina en las vías directas e indirectas mientras orquesta la ejecución fluida de movimientos y posturas que los músculos requieren para ponerse en marcha o detenerse, a menudo en secuencia y de formas cambiantes a lo largo del tiempo (Figura 5-12A).

La Figura 5-12B muestra la situación cuando se desarrolla DT, con la regulación al alza de los receptores D, en la parte inferior derecha en la vía indirecta causando demasiada inhibición de la parada y, por tanto, el mensaje de "adelante, adelante", resultando en los movimientos involuntarios hipercinéticos de la DT. Esto también se ha explicado anteriormente y se muestra

en la Figura 5-9C.

Las Figuras 5-12C y 5-12D muestran el mecanismo de acción de la inhibición de TVMA2 en la DT. No importa

Regulación normal de los movimientos motores por la dopamina: Potenciación del "adelante" en los receptores D1 en la vía directa e inhibición del "stop" en los receptores D2 en la vía indirecta

la forma de tetrabenazina que se elija para bloquear el TVMA2 con el fin de tratar la DT, parece que a menudo se requiere un alto grado, quizás >90%, de inhibición de TVMA2 para conseguir el mejor equilibrio entre la eficacia para la DT y la tolerabilidad. La inhibición del TVMA2 es un mecanismo que reduce la estimulación de la dopamina sin bloquear los receptores D,. Por lo tanto, esta acción reduce la sobreestimulación de los receptores D, en la vía indirecta (abajo a la derecha en la Figura 5-12C), resultando en una menor inhibición de la señal de parada allí. Sin embargo, también hay un beneficio de la inhibición del TVMA2 en la via directa, donde las señales de "adelante" son amplificadas normalmente por la dopamina en los receptores D. (Figura 5-12A). Aunque estos receptores D. y esta vía directa extrapiramidal (Figura 5-12A) puede no ser el sitio de patología en la DT (ver Figuras 5-9C v 5-12B). sí que manejan señales de "adelante" para el movimiento normal, por lo que la disminución de la dopamina allí mediante inhibición de TVMA2 debería reducir las señales

producción motora Córtex GARA Tálamo GABA NST GP,/SN, GABA via directa vía indirecta "adelante" stop' Estriado refuerzo inhibición de "adelante" cing de "stop" SNe

Figura 5-12A Regulación normal de los movimientos motores por la dopamina. La dopamina regula los movimientos motores a través de las vías directa (adelante) e indirecta (stop). En la vía directa (mostrada a la izquierda), la dopamina liberada en el estriado se une a los receptores D, de las neuronas GABA. Esto estimula la liberación de GABA, que conduce a la liberación de glutamato en el córtex y, por tanto, mejora la producción motora. En la vía indirecta (mostrada a la derecha), la dopamina liberada en el estriado se une a los receptores D, de las neuronas GABA. Esto inhibe la liberación de GABA bloqueando así la vía de "stop" y, por lo tanto, aumentando también la producción motora.

Discinesia tardía: Receptores D2 regulados al alza en la vía indirecta y demasiado "adelante"

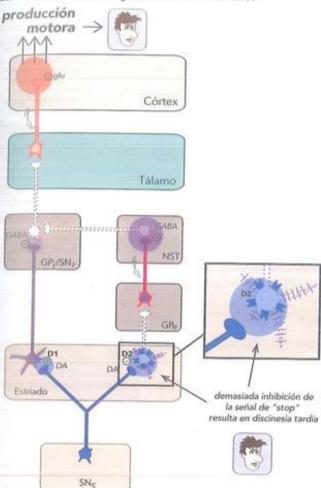


Figura 5-12B Regulación al alza de los receptores de dopamina 2 en la via indirecta. El bloqueo crónico de los receptores D₂ puede conducir a su regulación al alza; los receptores regulados al alza también pueden ser supersensibles a la dopamina. En la vía indirecta de parada (stop), esto puede conducir a tanta inhibición de la señal de "stop" que la señal de "adelante" queda hiperactiva, resultando en los movimientos involuntarios hipercinéticos de la discinesia tardia.

de "adelante" procedentes de la vía directa (Figura 5-12D). En combinación con más señales de "stop" de la vía indirecta (Figura 5-12C), la producción motora que impulsa los movimientos hipercinéticos anormales se ve fuertemente reducida por esta combinación de efectos del agotamiento de la dopamina en ambas vías (Figuras 5-12C y 5-12D). Por lo tanto, parece que la inhibición de TVMA2 "recorta" los impulsos de "adelante" de la dopamina en ambas vías directas y de la dopamina en las vías motoras directa e indirecta (Figuras 5-12C y 5-12D) para compensar el "aprendizaje" anormal sólo en la vía indirecta tras el bloqueo crónico de los receptores D₂ (Figuras 5-9C y 5-12B). Si esto puede modificar la enfermedad a largo plazo, y revertir en lugar de sólo tratar los movimientos sintomáticos,

debe determinarse mediante estudios a largo plazo de la inhibición del TVMA2 en la DT.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D₂: LOS LLAMADOS "ANTIPSICÓTICOS" DE PRIMERA GENERACIÓN O CONVENCIONALES

En la tabla 5-1 se ofrece una lista de muchos de los primeros agentes utilizados para tratar la psicosis. Varios de ellos siguen estando en uso clínico hoy en día. Aunque generalmente no se utilizan de primera línea, los antagonistas La inhibición de TVMA2 en la vía indirecta provoca menos inhibición de D2 de "Stop", por lo que los movimientos de DT se detienen

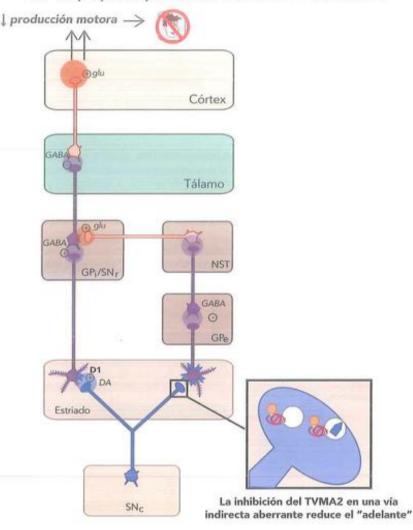


Figura 5-12C Inhibición de TVMA2 en la via indirecta (stop). La inhibición de TVMA2 reduce la producción dopaminérgica; por lo tanto, puede reducir la sobreestimulación de los receptores D. inhibitorios en la via indirecta (stop). Esto desinhibe la vía vía indirecta (stop) y, por tanto, puede puede reducir los movimientos hipercinéticos de la

discinesia tardía.

D₂ convencionales se siguen utilizando en pacientes que no responden a los nuevos fármacos para la psicosis y en pacientes que requieren inyecciones, tanto de efecto inmediato como de acción prolongada. Varios de los fármacos de primera generación para la psicosis están disponibles tanto por vía oral como inyecciones, y muchos médicos aún tienen experiencia con ellos, e incluso los prefieren en casos dificiles y resistentes al tratamiento. Aunque estos fármacos originales para psicosis (Tabla 5-1) se denominan a menudo "convencionales", "clásicos" o "de primera generación", seguiremos refiriéndonos ellos como fármacos "de acción antipsicótica" y no como "antipsicóticos", para reducir la confusión, ya que muchos de estos mismos agentes se utilizan para tratar muchas otras enfermedades, como manía

bipolar, manía psicótica, depresión psicótica, síndrome de Tourette, e incluso para problemas gastrointestinales como el reflujo gastroesofágico, la gastroparesia de la diabetes, y para prevenir/tratar las náuseas y los vómitos, incluso los debidos a la quimioterapia contra el cáncer. Por lo tanto, ¡no sólo tienen acciones antipsicóticas! La nomenclatura moderna para los fármacos de este grupo de agentes originales para la psicosis es "antagonistas D₂" porque este es el mecanismo farmacológico común para todos los usos, no sólo para las acciones antipsicóticas.

Los antagonistas D₂ tienen otras propiedades farmacológicas, como el antagonismo colinérgico muscarínico (presentado anteriormente, ver Figura 5-8), acciones antihistamínicas (antagonismo H₁) dire

proj mus teraj mus born comde hi seda α, -ac efecto ortos tiene y anta una g los ne la ace

5-14).

partic

clorpr

La inhibición del TVMA2 en la vía directa provoca menos estimulación D1 de "adelante", por lo que se detienen los movimientos de DT

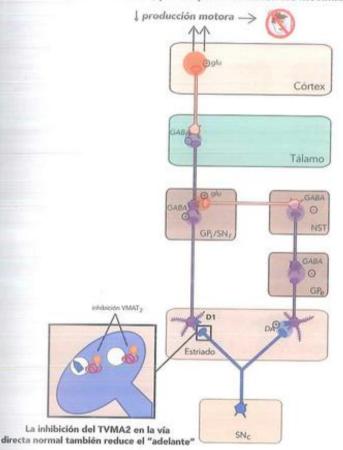


Figura 5-12D Inhibición del TVMA2 en la vía directa ("adelante"). La inhibición del TVMA2 reduce la producción dopaminérgica; por lo tanto, puede puede reducir la activación de los receptores excitatorios D, en la vía directa ("adelante"). Esto inhibe la vía directa ("adelante") y puede reducir los movimientos hipercinéticos de la discinesia tardía.

y antagonismo α,-adrenérgico (Figura 5-13). Estas propiedades farmacológicas adicionales están ligadas mucho más a los efectos secundarios que a los efectos terapéuticos. El bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos está asociado a sequedad bucal, visión borrosa y riesgo de íleo paralítico, como ya se ha comentado (Figura 5-8); el bloqueo de los receptores de histamina H, está asociado a aumento de peso y sedación (Figura 5-13A); y el bloqueo de los receptores α, adrenérgicos está asociado con sedación así como con efectos secundarios cardiovasculares como la hipotensión ortostática (Figura 5-13B). Como muchos antagonistas D, tienen las tres acciones, anticolinérgica, antihistamínica y antagonista α,, pueden combinarse para contribuir a una gran sedación al bloquear simultáneamente varios de los neurotransmisores de la vía de la activación; a saber, la acetilcolina, la histamina y la noradrenalina (Figura 5-14). A veces, se administran agentes con una unión particularmente fuerte en estos tres receptores (como la clorpromazina) cuando se necesita sedación además de

la acción antipsicótica. Sin embargo, aunque la sedación es necesaria en algunas situaciones clínicas, no siempre es deseable. Los antagonistas D, convencionales (Tabla 5-1) difieren en cuanto a su capacidad de bloquear los antagonistas muscarínicos, histamínicos, y los receptores α, -adrenérgicos. Por ejemplo, el popular antipsicótico convencional haloperidol tiene relativamente poca actividad anticolinérgica o antihistamínica. Por este motivo, los antagonistas D, convencionales difieren un poco en sus perfiles de efectos secundarios, aunque no difieren en general en sus perfiles terapéuticos. Es decir, algunos D, son más sedantes que otros; algunos tienen más capacidad de causar efectos secundarios cardiovasculares que otros, algunos tienen más capacidad para causar PIF y otros trastornos del movimiento que otros. Los diferentes grados de bloqueo colinérgico muscarínico pueden explicar por qué algunos antagonistas D, tienen una menor propensión a producir PIF que otros. És decir, los antagonistas D, que tienen más probabilidades de causar PIF son generalmente los

H1 insertado

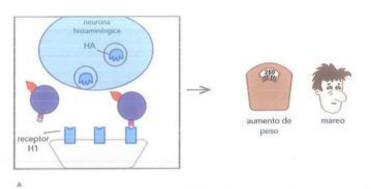
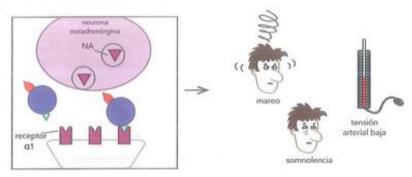


Figura 5-13 Bloqueo de receptores de histamina 1 y receptores

α₁-adrenérgicos. La mayoría de los antagonistas D₂ tienen propiedades farmacológicas adicionales; los perfiles específicos de los receptores difieren para cada agente y contribuyen a de efectos secundarios divergentes. Muchos de los antagonistas D₂ clásicos también bloquean los receptores H₁ (A), que pueden contribuir al aumento de peso y la somnolencia, y/o los receptores α₁-adrenérgicos (B), que pueden provocar mareo, somnolencia y disminución de la tensión arterial.

a1 insertado



Excitación cortical

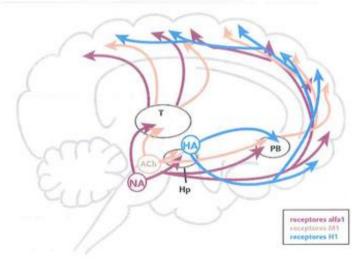


Figura 5-14 Neurotransmisores de la activación cortical. Los neurotransmisores acetilcolina (ACh), histamina (HA) y noradrenalina (NA) están implicados en las vías de excitación que conectan centros neurotransmisores con el tálamo (T), el hipotálamo (Hp), el cerebro anterior basal (PB) y el córtex. Por lo tanto, las acciones farmacológicas en sus receptores podrían influir en la activación. En particular, el antagonismo de los receptores muscarinicos Μ₁, histamínicos Η₁ y α₁-adrenérgicos están asociados a efectos sedantes.

déb.

frec

una que la PI agen paral con c

requi y de l

selecc

prime

Tabla 5-1 Agentes clásicos para el tratamiento de la psicosis

Nombre genérico	Nombre comercial	Comentario	
Clorpromacina	Torazina	Baja potencia	
Ciamernacina	Tercian	Popular en Francia; no disponible en EE. UU.	
Flupentixol	Depixol	Depot; no disponible en EE. UU.	
Flufenacina	Prolixin	Alta potencia; depot	
Haloperidol	Haldol	Alta potencia; depot	
Loxapina	Loxitan		
Mesoridazina	Serentil	Baja potencia; problemas de intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc); retirado	
Perfenazina	Trilafon	Alta potencia	
Pimozida	Orap	Alta potencia; Sindrome de Tourette; problemas de intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc); segunda línea	
Pipotiazina	Piportil	Depot; no disponible en EE. UU,	
Sulpirida	Dolmatil	No disponible en EE. UU.	
Tioridazina	Mellaril	Baja potencia; problemas de intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca (QTc).; segunda línea	
Tiotixeno	Navane	Alta potencia	
Trifluoperazina	Stelazina	Alta potencia	
Zuclopentixol	Clopixol	Depot; no disponible en EE. UU.	

agentes que sólo tienen propiedades anticolinérgicas débiles. Los bloqueadores que causan PIF con menos frecuencia son los agentes que tienen propiedades anticolinérgicas más fuertes. Estos últimos agentes tienen una especie de propiedad anticolinérgica "incorporada" que acompaña a su propiedad antagonista D₂. Aunque la PIF puede ocurrir con menos frecuencia con estos agentes, el riesgo de estreñimiento y el potencial de íleo paralítico es mayor, especialmente cuando se combina con otros fármacos con propiedades anticolinérgicas, y requiere una mayor vigilancia del estado gastrointestinal y de los movimientos intestinales. Algunos agentes seleccionados de la clase de antagonistas D₂ de primera generación se analizan más detalladamente a continuación.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS RECEPTORES DE SEROTONINA 2A CON O SIN ACTUACIÓN SIMULTÁNEA SOBRE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA D₂

En un intento por mejorar la eficacia y la tolerabilidad de los fármacos clásicos de primera generación para la psicosis con antagonistas D., una nueva clase de fármacos con acción antipsicótica combina el antagonismo D, con el antagonismo de la serotonina (5HT) 2A, los llamados antipsicóticos de segunda generación o antipsicóticos atípicos. Nos referiremos a ellos como antagonistas 5HT24/antagonistas D, con propiedades antipsicóticas, y no como "antipsicóticos" o "antipsicóticos atípicos". Una clase aún más nueva de fármacos con propiedades antipsicóticas son los agentes con antagonismo 5HT22A y sin antagonismo D,. Algunos estudios preclínicos sugieren que todos los antagonistas conocidos de la 5HT₂₄ pueden ser en realidad agonistas inversos (véase el capítulo 2 y las Figuras 2-9 y 2-10) en lugar de antagonistas de los receptores 5HT_{2A} (Figura 5-15). Dado que no está clara la distinción clínica entre un agonista inverso (capítulo 2 y Figuras 2-9 y 2-10) y un antagonista (Figuras 2-6 y 2-10) de los receptores 5HT, seguiremos refiriéndonos a estos con el término más sencillo de "antagonista".

El antagonismo de los receptores 5HT_{2A} de serotonina parece mejorar tanto la eficacia como los efectos

secundarios del antagonismo D,:

Esquizofrenia. Los ensayos clínicos demuestran que la adición de antagonistas selectivos 5HT_{2A} a los fármacos con antagonismo/agonismo parcial D₂ puede mejorar los síntomas positivos de la psicosis en la esquizofrenia. Además, hay algunos indicios de que cuanto más potente sea un antagonista 5HT_{2A}/D₂ para los receptores 5HT_{2A} comparado con la potencia para los receptores D₂, menor es el grado de antagonismo D₂ que puede ser necesario para tratar los síntomas positivos, y también mejor tolerado es el fármaco. Es necesario investigar más sobre esta posibilidad.

Psicosis en la enfermedad de Parkinson y psicosis asociada a demencia. El antagonismo de los receptores de serotonina 5HT_{2A} parece proporcionar por sí solo una acción antipsicótica suficiente para ser útil como monoterapia para otras causas de psicosis, como psicosis en la enfermedad de Parkinson y la psicosis asociada a demencia, permitiendo que el antagonismo D₂ y sus efectos secundarios sean evitados por completo.

¿Dónde se sitúan los fármacos para psicosis en el espectro agonista?

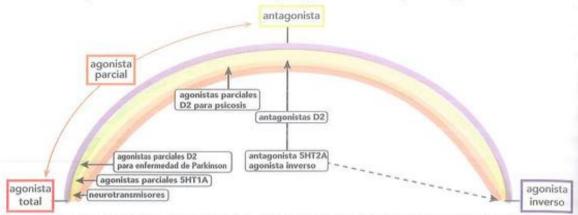


Figura 5-15 Espectro agonista de los fármacos para tratar la psicosis. Los fármacos utilizados para el tratamiento de la psicosis pueden estar dentro de un espectro, ya que algunos tienen acciones más cercanas a un antagonista silencioso y otros acciones más cercanas a un agonista completo. Para la unión del receptor de dopamina 2 (D₂), los agentes con demasiado agonismo pueden ser psicotomiméticos y, por tanto, no son ideales para tratar la psicosis, pero pueden ser útiles en la enfermedad de Parkinson. Los agonistas parciales D₂ que están más cerca del extremo antagonista del espectro pueden ser los más adecuados para tratar la psicosis, al igual que los antagonistas D₂. Muchos fármacos utilizados para tratar la psicosis son antagonistas de la serotonina 5HT_{2x}, ya sea junto con la unión a D₂ o sin ella. Algunos datos preclínicos sugieren que en realidad pueden ser agonistas inversos, pero la importancia clínica de esta distinción no está clara. El agonismo parcial de la 5HT_{1x} es también una propiedad común de muchos fármacos utilizados para tratar la psicosis, en particular muchos agonistas parciales D₂.

Síntomas negativos de la psicosis en la esquizofrenia.

Los ensayos clínicos muestran que la administración de antagonistas selectivos 5HT_{2A} por sí solos, o añadiendo antagonistas selectivos de la 5HT_{2A} a fármacos con antagonismo/agonismo parcial D₂, puede mejorar los síntomas negativos en la esquizofrenia.

Efectos secundarios motores. La adición de las acciones de los antagonistas 5HT_{2A} al antagonismo D₂ también ha demostrado disminuir efectos secundarios motores no deseados, como el parkinsonismo inducido por fármacos.

Hiperprolactinemia. La adición de acciones antagonistas 5HT_{2A} al antagonismo D₂ disminuye la elevación de la prolactina causada por el bloqueo de los receptores D₂. ¿Por qué añadir el antagonismo 5HT_{2A} mejoraría los efectos secundarios del bloqueo D₂ y aumentaría la eficacia antipsicótica del bloqueo D₂? La respuesta corta puede ser que el antagonismo 5HT_{2A} se opone al antagonismo D₂ en algunas vías provocando más liberación de dopamina en estos sitios y, por lo tanto, revirtiendo parte del antagonismo D₂ no deseado que causa efectos secundarios. Por otro lado, debido a la diferente configuración de otros circuitos cerebrales, el antagonismo de la 5HT_{2A} puede potenciar la eficacia del antagonismo D₂ en otro circuito y así mejora los síntomas positivos. A continuación explicaremos esto.

Regulacion de la liberacion de dopamina por el receptor 5HT_{zx} en tres vias descendentes La clave para entender por qué añadir el antagonismo de 5HT_{zx} crea clases completamente nuevas de medicamentos para tratar la psicosis con una carga reducida de efectos secundarios es comprender la farmacología de los receptores SHT_{2A}, dónde se encuentran y lo que sucede con la dopamina cuando se bloquean los receptores 5HT_{2A}. Todos los receptores 5HT_{2A} con postsinápticos y excitatorios. Los receptores 5HT_{2A} críticos para esta discusión son los localizados en tres poblaciones separadas de neuronas piramidales glutamatérgicas corticales que son naturalmente estimuladas por la serotonina en sus receptores 5HT_{2A} para liberar glutamato. Estas tres poblaciones separadas de neuronas de glutamato descendentes regulan tres vías dopaminérgicas distintas (Figura 5-16).

Una población de neuronas piramidales glutamatérgicas inerva directamente a las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas/mesoestriatales que se proyectan al estriado emocional y que que median los síntomas positivos de la psicosis (Figura 5-16A). Esta misma vía se analizó extensamente en el Capítulo 4 y se ilustra en las Figuras 4-29A-C a 4-45. La neurona de glutamato representada en la Figura 5-16A es esa misma neurona de glutamato en la última vía común de los síntomas positivos de la psicosis (Figuras 4-29B, 4-52C, 4-52D, 4-54 y 4-55). Específicamente, esta neurona es la hipotética vía común final de todas las causas de los síntomas positivos de la psicosis, ya sea a través de los receptores de glutamato hipofuncionales en las interneuronas GABA (Figura 4-29B); en la psicosis asociada a demencia por la pérdida de estas mismas interneuronas GABA (Figura 4-52D y Figura 4-55); en la psicosis en la enfermedad de

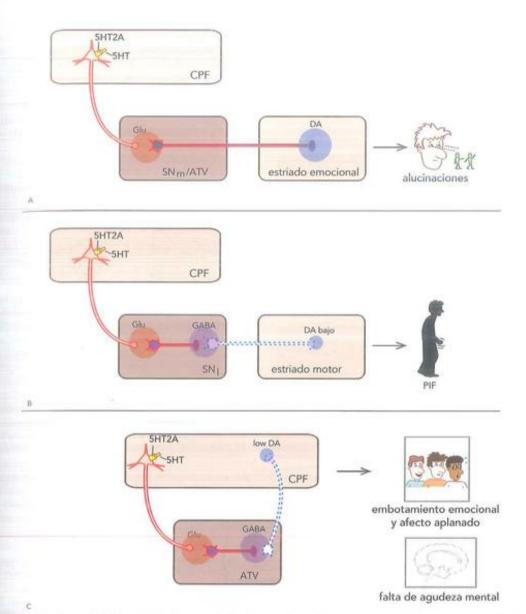


Figura 5-16 Regulación de la liberación de dopamina (DA) por los receptores SHT_{2A}. Los receptores SHT_{2A} que son postsinápticos y excitatorios son relevantes para el tratamiento de la psicosis debido a su presencia en tres poblaciones separadas de neuronas de glutamato descendentes. (A) Los receptores SHT_{2A} se localizan en las neuronas piramidales glutamatérgicas descendentes que inervan directamente las neuronas dopaminérgicas mesolimbicas/mesoestriatales que se proyectan al estriado emocional. Una actividad excesiva en esta vía puede provocar los sintomas positivos de la psicosis. (B) Los receptores SHT_{2A} se localizan en las neuronas piramidales glutamatérgicas descendentes que inervan indirectamente las neuronas dopaminérgicas a través de una interneurona GABAérgica en la sustancia negra. La estimulación excesiva de estos receptores SHT_{2A} conduce a una reducción de la liberación de dopamina en el estriado motor y puede causar efectos secundarios como el parkínsonismo inducido por el fármaco. (C) Los receptores SHT_{2A} se localizan en neuronas piramidales glutamatérgicas descendentes que inervan *indirectamente* a las neuronas dopaminérgicas mesocorticales a través de una interneurona GABAérgica en el área tegmental ventral. La estimulación excesiva de estos receptores SHT_{2A} conduce a una reducción de la liberación de dopamina en el córtex prefrontal (CPF), lo que podría provocar una disfunción cognitiva y sintomas negativos como embotamiento emocional y afecto aplanado. SNm, sustantia nigra medial; ATV, área tegmental ventral; SNI, sustantia nigra lateral.

Parkinson por acciones excesivas de la serotonina (Figura 4-52C y Figura 4-54); o, en la psicosis por alucinógenos, por la estimulación excesiva de los receptores de serotonina (Figura 4-52B y Figura 4-53). En todos los casos, cualquier factor que aumente la actividad de esta población de neuronas de glutamato conducirá hipotéticamente a la liberación de dopamina de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas/

mesoestriatales para causar los síntomas positivos de la psicosis (Figura 5-16A).

El tratamiento más común, por supuesto, es bloquear la liberación excesiva de dopamina en el extremo de este circuito, concretamente en los receptores D₂ del estriado emocional, Sin embargo, también se puede reducir el tono excitatorio serotoninérgico en los receptores 5HT_{2A} al principio de este circuito (Figura 5-17A, arriba a la

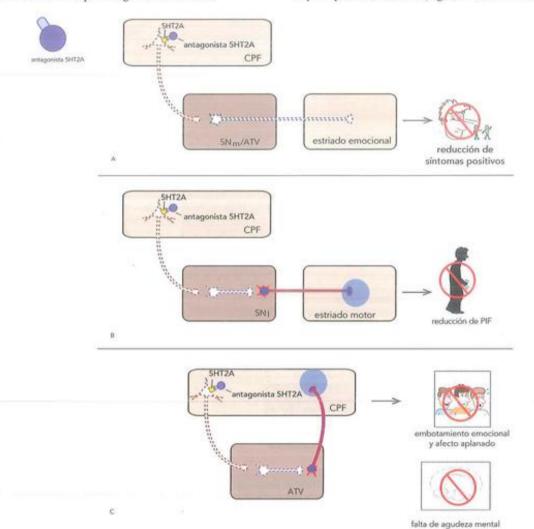


Figura 5-17 El antagonismo del receptor 5HT_{2A} y la liberación de dopamina en las vías posteriores. El antagonismo del 5HT_{2A} puede modular la liberación de dopamina a través de tres vías clave. (A) El antagonismo de 5HT_{2A} reduce la salida glutamatérgica de una neurona descendente que inerva directamente las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas/nigroestriadas. Esto, a su vez, reduce la salida de dopamina en el estriado emocional y, por lo tanto, puede disminuir los síntomas positivos de la psicosis. (B) El antagonismo de la 5HT_{2A} reduce la producción glutamatérgica en la substantia nigra, lo que lleva a una menor actividad de la interneurona GABA y, por tanto, la desinhibición de la vía dopaminérgica nigroestriada. El aumento de la liberación de dopamina en el estriado motor puede reducir los efectos secundarios motores causados por el antagonismo D₂ porque hay más dopamina en el estriado motor puede reducir los efectos secundarios motores causados por el antagonismo D₂ porque hay más dopamina para competir con el antagonista D₃. (C) El antagonismo de la 5HT_{2A} reduce la producción glutamatérgica en el área tegmental ventral, lo que conduce a una menor actividad de la interneurona GABA y, por tanto, la desinhibición de la vía dopaminergica mesocortical. El aumento de la liberación de dopamina en el córtex prefrontal (CPF) puede reducir potencialmente los síntomas cognitivos y negativos de la psicosis. SNm, substantia nigra medial; ATV, área tegmental ventral; SNI, sustantia nigra lateral.

izquierda) bloqueándolos aquí con un antagonista de 5HT_{2A}, utilizando un agente que tenga propiedades de antagonista D₂ y 5HT_{2A} o un agente selectivo para las propiedades antagonistas de 5HT_{2A} (Figura 5-1). Cuando esto ocurre en las neuronas específicas de glutamato mostradas en la Figura 5-16A, esto reduce teóricamente la liberación de dopamina en el estriado emocional (Figura 5-17A, derecha) y esto, a su vez, provoca una acción antipsicótica mecánicamente independiente de la acción antipsicótica, diferente del bloqueo directo de los receptores D₂.

En el caso de la esquizofrenia tratada con agentes que tienen un antagonismo combinado 5HT, /D,, cualquier antagonismo simultáneo de D, sería teóricamente aún más eficaz en el tratamiento de los síntomas positivos de la psicosis. Se están realizando ensayos clínicos en los que se añade un antagonista selectivo de antagonista 5HT., a los demás agentes con propiedades antipsicóticas para determinar si el aumento del antagonismo de 5HT,, mejorará sistemáticamente los síntomas positivos de la psicosis o si permitirá la reducción de la dosis, para disminuir el antagonismo D,, para mejorar los efectos secundarios sin perder los efectos terapéuticos. De hecho, hay sugerencias que los fármacos con un antagonismo 5HT, muy potente podrían requerir un menor antagonismo D, para tratar los síntomas positivos de la psicosis (véase la discusión sobre la lumateperona, la clozapina, quetiapina y otros más adelante).

En el caso de la psicosis en la demencia o en la enfermedad de Parkinson, donde el antagonismo D₂ puede causar efectos secundarios problemáticos o incluso peligrosos, la acción de los antagonistas de 5HT_{2A} puede producir por sí sola un efecto antipsicótico lo suficientemente fuerte, incluso en ausencia de

cualquier antagonismo D.,

Una segunda población de neuronas piramidales glutamatérgicas inervan indirectamente las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales que se proyectan al estriado motor y provocan los efectos secundarios motores del antagonismo D, (Figura 5-16B). Esta es una vía paralela a la vía que se acaba de exponer en la Figura 5-16A, e implica a una población diferente de glutamato que no sólo se proyecta a la sustancia negra en lugar de al centro de integración del área tegmental ventral (ATV)/ nigroestriado, sino que lo hacen indirectamente, primero a una interneurona GABA en la substantia nigra y luego a la via motora dopaminérgica nigroestriatal (comparar Figura 5-16A y B). Esto tiene el efecto de cambiar la polaridad de la liberación de glutamato en vías anteriores pasando de estimular la liberación de dopamina (Figura 5-16A) a la inhibición de la liberación de dopamina en vías posteriores (Figura 5-16B). Por lo tanto, el bloqueo de los receptores 5HT,, en las neuronas específicas de glutamato mostradas en la Figura 5-16B (arriba a la izquierda) lleva a desinhibir (es decir, a aumentar) la liberación de dopamina en el estriado motor (Figura 5-17B, derecha). Esto es precisamente lo que se necesita para reducir los efectos secundarios motores. Es decir, hay más dopamina disponible para competir con un antagonista D₂ en el estriado motor que, de otro modo, causaría efectos secundarios motores. Y eso es exactamente lo que se observa con los fármacos antagonistas SHT_{2A}/D_2 : es decir, menos efectos secundarios motores en comparación con los antagonistas D₂ sin antagonismo SHT_{2A} . De hecho, esto se ha observado repetidamente de los antagonistas SHT_{2A}/D_2 , y ha reducido la necesidad de medicación anticolinérgica para tratar los efectos secundarios motores en comparación con los antagonistas D₂ sin acción antagonista SHT_{2A} (véase la Figura 5-1 y compárense los iconos de la parte superior con la inferior izquierda).

Una tercera población de neuronas piramidales glutamatérgicas inervan indirectamente las neuronas dopaminérgicas mesocorticales que se proyectan a la corteza prefrontal e intervienen en parte de los síntomas negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia (Figura 5-16C). Esta es otra vía paralela a las vías que acabamos de discutir, e implica neuronas de glutamato diferentes que se proyectan indirectamente a través de una interneurona GABA a las neuronas dopaminérgicas en el ATV destinadas a inervar el córtex prefrontal. Tal como se ha comentado para la vía nigroestriatal (Figura 5-16B), esta disposición en la Figura 5-16B también tiene el efecto de liberación de glutamato en vías anteriores que conduce a la inhibición de la liberación de dopamina en vías posteriores (véase la Figura 5-16C). Por lo tanto, bloquear los receptores 5HT,, en estas neuronas específicas de glutamato (Figura 5-17C, arriba a la izquierda) conducirá a la desinhibición (es decir, el aumento) de la liberación de dopamina en el córtex prefrontal (Figura 5-17C, arriba a la derecha). Esto es justo lo que se necesita para mejorar los síntomas negativos de la esquizofrenia, y eso es lo que se ha observado en los ensayos de agentes selectivos del 5HT, solos o como complemento de otros antagonistas D, y antagonistas 5HT, /D,. El aumento de la liberación de dopamina en el córtex prefrontal también tiene el potencial de mejorar los síntomas cognitivos y afectivos/depresivos (Figura 5-17C). Este efecto no es consistente o robusto en todos los fármacos antagonistas de la 5HT, /D, que tratan la psicosis, en parte debido a las diferentes potencias del antagonismo 5HT, comparado con el antagonismo D, y por la presencia de propiedades farmacológicas adicionales que interfieren en algunos agentes, como las acciones anticolinérgicas y antihistamínicas. En última instancia, un enfoque mejor podría consistir en la adición de un antagonista selectivo de la 5HT, a los fármacos con acción antagonista D2.

¿Cómo reducen las acciones de los antagonistas 5HT_{2a} la hiperprolactinemia?

El lactotrofo hipofisario es responsable de la secreción de prolactina y tanto los receptores D, como los 5HT, se encuentran en las membranas de estas células. La serotonina y la dopamina tienen papeles reciprocos en la regulación de la secreción de prolactina, ya que la dopamina inhibe la liberación de prolactina a través de la estimulación de los receptores D₂ (Figura 5-18A) y la serotonina promueve la liberación de prolactina a través de la estimulación de 5HT_{2A} (Figura 5-18B). Así, cuando se bloquean los receptores D₂, la dopamina ya no puede inhibir la liberación de prolactina, por lo que los niveles de prolactina aumentan (Figura 5-18C). Sin embargo, en el caso de un fármaco que

tiene antagonismo D₂ y antagonismo 5HT_{2A}, se produce una inhibición simultánea de los receptores 5HT_{2A}, por lo que la serotonina ya no puede estimular la liberación de prolactina (Figura 5-18D). Esto mitiga la hiperprolactinemia del bloqueo del receptor D₂. Aunque esta es una interesante farmacología teórica, en la práctica, no todos los antagonistas 5HT_{2A}/D₂ reducen la secreción de prolactina en la misma medida, y algunos no reducen en absoluto las elevaciones de prolactina, posiblemente debido a otras propiedades del receptor fuera del objetivo.

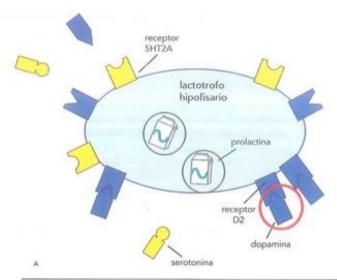
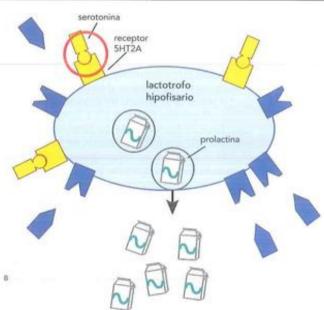


Figura 5-18 A, B. La dopamina y la serotonina regulan la liberación de prolactina, parte 1. (A) Unión de la dopamina a los receptores D, inhibitorios (circulo rojo) impide la liberación de prolactina de las de las células lactotrofas de la hipófisis, pituitaria. (B) La unión de la serotonina (SHT) a los receptores excitatorios SHT_A (circulo rojo) estimula la liberación de prolactina de las de las células lactotropas de la hipófisis. Así, la dopamina y la serotonina tienen una acción reguladora recíproca sobre la liberación de prolactina.



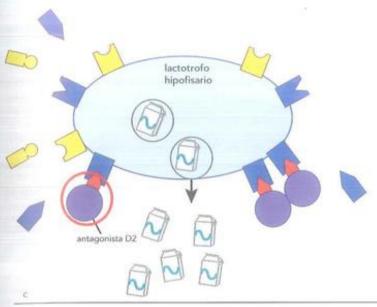
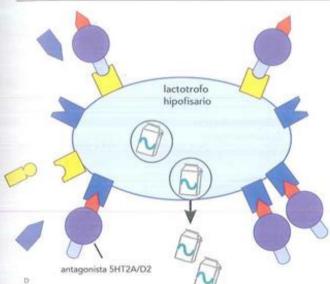


Figura 5-18 C, D. La dopamina y la serotonina regulan la liberación de prolactina, parte 2. (C) El antagonismo D₃ (circulo rojo) bloquea el efecto inhibidor de la dopamina sobre la secreción de prolactina desde lactotrofos hipofisarios. Por lo tanto, estos fármacos aumentan los niveles de prolactina. (D) Como la dopamina y la serotonina tienen funciones reguladoras reciprocas en el control de la secreción de prolactina, una anula a la otra. Por lo tanto el antagonismo de 5HT_{3a} invierte la capacidad de aumentar la secreción de prolactina mediante el antagonismo de la D₃.

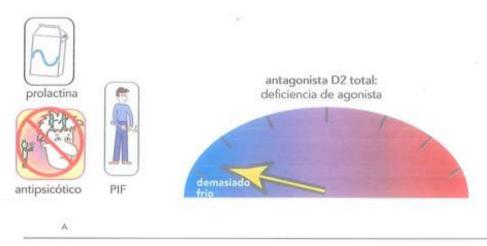


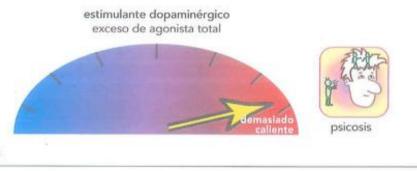
FÁRMACOS DIRIGIDOS A LOS RECEPTORES DE SEROTONINA 1A Y DOPAMINA D₂ COMO AGONISTAS PARCIALES

Otro intento de mejorar los fármacos de primera generación para la psicosis con propiedades antagonistas D_2 es sustituir el antagonismo de D_2 por el agonismo parcial de D_2 y añadir el agonismo parcial de serotonina $5\mathrm{HT}_{12}$.

Agonismo parcial D,

Algunos antipsicóticos actúan para estabilizar la neurotransmisión de la dopamina en los receptores D₂ en un estado entre antagonismo silencioso completo (véase el Capítulo 2, Figuras 2-6 y 2-10) y una acción de estimulación/agonista completa (Capítulo 2, Figuras 2-5 y 2-10). Esta posición intermedia está ilustrada aquí en las Figuras 5-19 a 5-22 y se denomina agonismo parcial. Esto también se discutió e ilustró en el capítulo 2 (véanse las Figuras 2-7 y 2-10).





agonista parcial dopaminérgico estabilizador dopaminérgico: equilibrio entre acciones agonistas y antagonistas



Figura 5-19 Espectro de la neurotransmisión de la dopamina. Explicación simplificada de las acciones sobre la dopamina. (A) Los antagonistas D₂ totales se unen al receptor D₂ de forma "demasiado fría"; es decir, tienen potentes acciones antagonistas al tiempo que impiden las acciones agonistas y, por lo tanto, pueden reducir los síntomas positivos de la psicosis, pero también causar parkinsonismo inducido por fármacos (PIF) y elevación de la prolactina. (B) Los agonistas de los receptores D₂ como la propia dopamina, son "demasiado calientes" y, por tanto, pueden provocar síntomas positivos. (C) Los agonistas parciales de D₂ se unen de forma intermedia al receptor D₂ y, por lo tanto, tienen el "punto justo", con acciones antipsicóticas pero sin elevación de la PIF ni de la prolactina.

En la Figura 5-19 se ilustra una explicación demasiado simplificada de la acción de los agonistas parciales en el receptor D., A saber, la acción del antagonista D. es "demasiado fria", con acciones antipsicóticas pero con elevación de la prolactina y síntomas motores como el PIF (Figura 5-19A). Por otro lado, la estimulación máxima de las acciones de agonista total de la propia dopamina (o anfetamina, que libera dopamina) son "demasiado calientes" con síntomas positivos de psicosis (Figura 5-19B). En cambio, un agonista parcial se une de manera equilibrada, a ser posible en el "punto justo", con acciones antipsicóticas pero con menor PIF y menores elevaciones de prolactina (Figura 5-19C). Por este motivo, los agonistas parciales a veces reciben el nombre de fármacos "Ricitos de oro" (de la fábula de los Tres ositos donde la niña buscaba siempre el punto justo de todo) cuando logran el equilibrio en el "punto justo" entre el agonismo total y el antagonismo completo. Sin embargo,

tal como veremos, esta explicación es una simplificación exagerada y el equilibrio es diferente para cada fármaco en la clase de los agonistas parciales de D.

Una expliación más sofisticada es que los agonistas parciales tienen la capacidad intrínseca de unirse a receptores de una manera que hace que la transducción de señal desde el receptor sea equilibrada entre una producción plena y una falta de producción absoluta (Figura 5-20). De forma natural, la neurotransmisión generalmente funciona como un agonista total, produciendo la máxima señal de transducción desde el receptor que ocupa (Figura 5-20, parte superior), mientras que los antagonistas básicamente impiden toda producción desde el receptor que ocupan, y los dejan "silentes" en términos de la comunicación con cascadas de transducción de señal posteriores (Figura 5-20, centro). Y al revés, los agonistas parciales (Figura 5-20, inferior) ocasionan una respuesta del receptor mayor que

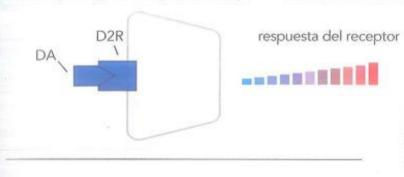
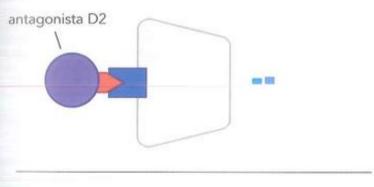
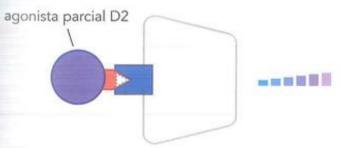


Figura 5-20 Respuesta del receptor de dopamina, La dopamina (DA) es en si misma un agonista total y provoca una respuesta completa por parte del receptor (arriba). Los antagonistas D₂ permiten poca o ninguna respuesta por parte del receptor (centro). Sin embargo los agonistas parciales D₂ pueden activar la respuesta del receptor de dopamina parcialmente y dar lugar a un equilibrio entre el bloqueo y la estimulación de los receptores dopaminergicos (abajo).





la de los antagonistas silenciosos (Figura 5-20, centro), pero menor que la de los agonistas totales (Figura 5-20, superior). Por eso, son posibles muchos grados de agonismo parcial entre esos dos extremos. Agonistas totales, antagonistas silentes y agonistas parciales pueden causar cambios diferentes en la conformación del receptor que dan lugar al correspondiente rango de producción de transducción de señal desde el receptor (Figura 5-20).

¿En qué lugar del espectro de agonistas se encuentran los agonistas parciales D, para la psicosis? Esto se ilustra en la Figura 5-15, que muestra que los agonistas parciales D, aquí presentados para el tratamiento de la psicosis están muy cerca del extremo antagonista del espectro, donde se encuentran todos los antagonistas D, discutidos hasta ahora (Figura 5-15). Esto se debe a que estos agonistas parciales D, para el tratamiento de la psicosis son "casi" antagonistas con un ligero toque de actividad agonista intrínseca. En cambio, otros agonistas parciales de la dopamina útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y clasificados

como agonistas parciales de la dopamina se sitúan muy cerca del extremo agonista del espectro (Figura 5-15). Son agonistas casi totales. El uso de estos agentes en el extremo agonista total del espectro para el tratamiento de la psicosis empeoraría esta condición, al igual que el uso de agentes en el otro extremo del espectro cercano al antagonista para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson empeoraría sus movimientos motores. Por lo tanto, es importante no meter en el mismo saco a todos los agonistas parciales y comprender en qué parte del espectro se encuentra un determinado agente para comprender su mecanismo de acción farmacológica porque cambios muy pequeños en la cantidad de agonismo parcial y la ubicación en este espectro (Figura 5-15) pueden tener profundos efectos clínicos.

¿Cómo es que el agonismo parcial D_2 causa menos efectos secundarios motores que el antagonismo D_2 ?

Parece que sólo se necesita una cantidad muy pequeña de señal de transducción a través de los receptores D,

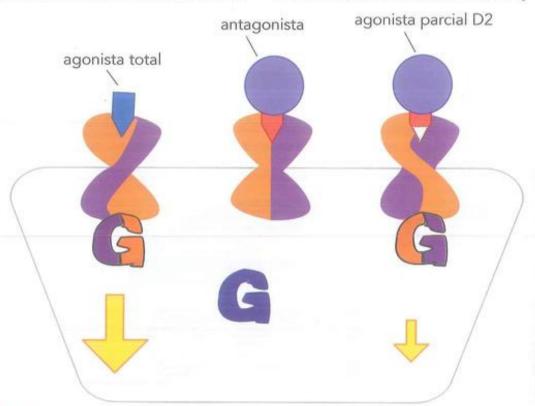


Figura 5-21 Espectro agonista y conformación del receptor. Esta figura es una representacion de los cambios en la conformación de un receptor en respuesta a agonistas totales versus agonistas parciales. Con agonistas totales, la conformación del receptor es tal que hay una sólida señal de transducción a través del sistema de segundo mensajero acoplado a la proteína G de los receptores D₂ (izquierda). Los antagonistas, por otra parte, producen una conformación del receptor que no es capaz de transmitir ninguna señal (centro). Los agonistas parciales tales como los agonistas parciales de dopamina (APD) producen un conformación tal que hay una cantidad intermedia de señal de transducción (derecha). Sin embargo, el agonista parcial (derecha) no produce tanta señal de transducción como el agonista total (izquierda).

en el estriado para que un agonista parcial del receptor D, evite los efectos secundarios motores, especialmente el parkinsonismo inducido por fármacos. Así, un grado muy bajo de propiedad de agonista parcial, a veces denominado "actividad intrínseca", puede tener una serie de consecuencias clínicas muy diferentes en comparación con un receptor D, totalmente silente y completamente bloqueado, que es lo que hacen los antagonistas D, y antagonistas 5HT_{2A}/D₂. Los agonistas parciales D, capaces de tratar la psicosis se sitúan muy cerca de los antagonistas en el espectro agonista, ya que se necesita más acción de antagonista y no agonista de dopamina para tratar esta condición.

Lo interesante es observar cómo pequeños desplazamientos arriba y abjo del espectro de los agonistas parciales (Figura 5-15) pueden tener profundos efectos sobre las propiedades clínicas. Sólo ligeramente demasiado cerca de un agonista puro y tales agentes pueden tener efectos secundarios motores reducidos y de la prolactina y ser lo suficientemente activadores para mejorar los síntomas negativos, pero ser demasiado activadores que haya una menor eficacia para los síntomas positivos, o incluso un empeoramiento de los síntomas positivos, así como náuseas y vómitos. Se han realizado pruebas bastante exhaustivas de varios agonistas parciales D, en la esquizofrenia y tres de ellos están aprobados. OPC4392 (estructuralmente y farmacológicamente relacionado con el aripiprazol y brexpiprazol, que se probaron posteriormente) resultó ser demasiado agonista; tenía una actividad relativamente intrínseca y mejoraba los síntomas negativos de la esquizofrenia, con pocos efectos secundarios motores, pero su actividad intrínseca era importante porque este fármaco también activaba y empeoraba síntomas positivos de la esquizofrenia, por lo que nunca se comercializó. Otro agonista parcial D., el bifeprunox, es menos agonista que el OPC4392, pero resultó ser demasiado agonista, ya que provocaba náuseas y vómitos; aunque tuvo cierta eficacia para los síntomas positivos y no causaba efectos secundarios motores, era menos robusto en la mejora de los síntomas positivos que otros agentes y también de los síntomas positivos que otros agentes y también tenía más efectos secundarios gastrointestinales, por lo que la US Food de los Estados Unidos (FDA) no lo aprobó. A continuación, los investigadores lanzaron otro dardo más cercano al extremo antagonista del espectro e impactó como el aripiprazol (el "pip" original -véase más abajo). Este agente mejora efectivamente síntomas positivos sin efectos secundarios motores graves, pero provoca cierta acatisia y algunos médicos se preguntan si es tan eficaz como los antagonistas D, para los pacientes psicóticos más graves, aunque esto nunca se ha demostrado. Por último, se han aprobado otros dos agonistas parciales D, un segundo "pip" llamado brexpiprazol y un "rip" llamado cariprazina. Ambos son similares al espectro del agonista parcial D₂ aripiprazol, tienen eficacia antipsicótica y escasos efectos secundarios motores, pero algo de acatisia, y difieren en su mayoría en las propiedades secundarias de unión a otros receptores distintos del receptor D₂, como se verá en detalle en la sección sobre los fármacos particulares.

¿Cómo reduce la acción de los agonistas parciales D₂ la hiperprolactinemia?

Los receptores D₂ de los lactotrofos hipofisarios han demostrado ser más sensibles a la actividad intrínseca de los agonistas parciales D₂ que las demás vías y objetivos de la dopamina. En concreto, los tres agonistas parciales de uso clínico reducen los niveles de prolactina, en lugar de elevarlos. La hipótesis es que esto se debe a que los receptores D₂ de los lactotrofos detectan estos fármacos más como agonistas que como antagonistas, por lo que estos fármacos cierran la la secreción de prolactina en lugar de estimularla. De hecho, la administración conjunta de uno de los agonistas parciales D₂ a un paciente que experimenta hiperprolactinemia mientras toma uno de los antagonistas D₂ puede revertirla.

Agonismo parcial de 5HT_{1A}

¿Por qué añadir el agonismo parcial 5HT,, al agonismo parcial D, mejora los efectos secundarios y aumenta la eficacia para los síntomas afectivos y negativos en comparación con el bloqueo D.? La respuesta es sencilla y fácil de entender si se ha comprendido la razón por la que el antagonismo 5HT,, hace lo mismo. Es decir, el agonismo parcial de 5HT , especialmente si está más cerca del agonismo total que del antagonismo en el espectro de agonistas parciales (Figura 5-15), tiene efectos similares a los del antagonismo 5HT2A. Al igual que el antagonismo 5HT,, mostrado en la Figura 5-17, el agonismo parcial/ agonismo total de 5HT, también se opone al antagonismo D, en vías de efecto secundario al provocar una mayor liberación de dopamina en estos sitios, invirtiendo algunos de los efectos no deseados del antagonismo/agonismo parcial D, y mejorando los síntomas negativos y síntomas negativos y afectivos (Figura 5-22).

¿Cómo ocurre esto? Los receptores 5HT_{1A} son siempre inhibidores y pueden ser tanto presinápticos en las neuronas de serotonina como postsinápticos en muchas neuronas, incluyendo las mismas neuronas piramidales glutamatérgicas que tienen receptores 5HT_{2A} (compárense las neuronas de glutamato de la parte superior izquierda en las Figuras 5-16A y 5-22A). Se podría imaginar una situación como si la neurona piramidal tuviera un acelerador (receptores 5HT_{2A}) y un freno (receptores 5HT_{1A}). Quitar el pie del acelerador (5HT_{2A} antagonismo) debería tener un efecto similar al de pisar el freno (agonismo parcial de 5HT_{1A}), especialmente si se hace al mismo tiempo. Por lo tanto, el agonismo parcial

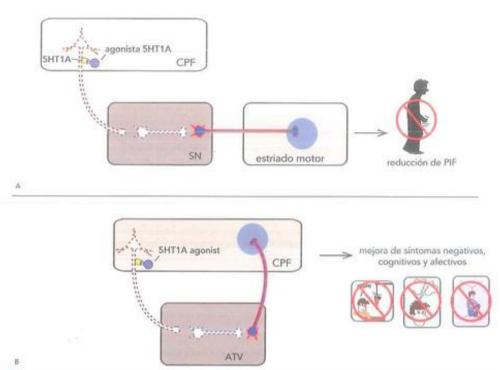


Figura 5-22 Agonismo parcial del receptor 5HT_{1A} y liberación de dopamina vías posteriores. Los receptores 5HT_{1A} son inhibidores y pueden localizarse tanto presinápticamente en las neuronas de serotonina como postsinápticamente en otras neuronas. (A) Los receptores 5HT_{1A} se localizan en las neuronas piramidales glutamatérgicas descendentes que inervan indirectamente a las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales a través de una interneurona GABAérgica en en la substantia nigra (SN). El agonismo parcial de estos receptores 5HT_{1A} reduce la producción glutamatérgica en la substantia nigra, lo que conduce a una menor actividad de la interneurona GABA y, por tanto, la desinhibición de la vía dopaminérgica nigroestriada. El aumento de la liberación de dopamina en el estriado motor puede reducir los efectos secundarios motores causados por el antagonismo/agonismo parcial D₂ porque hay más dopamina para competir con los agentes de unión D₂. (B) Los receptores 5HT_{1A} se localizan en las neuronas piramidales glutamatérgicas descendentes que inervan indirectamente neuronas dopaminérgicas mesocorticales a través de una interneurona GABAérgica en el área tegmental ventral (ATV). El agonismo parcial 5HT1A reduce la producción glutamatérgica en el ATV, lo que conduce a una menor actividad de la interneurona GABA y, por tanto, a la desinhibición de la vía dopaminérgica mesocortical. El aumento de la liberación de dopamina en el córtex prefrontal (CPF) puede reducir potencialmente los sintomas cognitivos, negativos y afectivos de la psicosis.

5HT, tiene muchos de los mismos efectos sobre la liberación de dopamina que el antagonismo 5HT... Como se explica más adelante, algunos fármacos utilizados para tratar la psicosis y el humor tienen propiedades tanto de antagonistas 5HT_{2A} como de agonistas parciales 5HT_{1A}, lo que teóricamente debería potenciar las acciones sobre la dopamina en vías posteriores en comparación con cualquiera de estos mecanismos por separado. Por lo tanto, al igual que se ha explicado anteriormente para el antagonismo 5HT2A, el agonismo parcial 5HT1A se opone al antagonismo/agonismo parcial D, en algunas vías al provocar una mayor liberación de dopamina en estos sitios y revirtiendo así parte del antagonismo/agonismo parcial D, no deseado que causa efectos secundarios motores. Hay menos pruebas de que el agonismo parcial 5HT_{1A} pueda mejorar la eficacia del antagonismo/ agonismo parcial D, para mejorar los síntomas positivos de la psicosis. Veamos ahora cómo el agonismo parcial 5HT₁₄ podría reducir potencialmente los efectos

secundarios motores y mejorar el humor y los síntomas afectivos, negativos y cognitivos al aumentar la liberación de dopamina.

El agonista parcial del 5HT, tiene acciones en las neuronas glutamatérgicas que inervan indirectamente las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales que se proyectan al estriado motor (Figura 5-22A)

Recordemos que el bloqueo de los receptores 5HT_{2A} en estas mismas neuronas de glutamato desinhibe la liberación de dopamina para reducir los efectos secundarios motores (Figura 5-17B). Esto es exactamente lo que ocurre con el agonismo parcial de 5HT_{1A} en estas mismas neuronas, es decir, desinhibición de la liberación de dopamina y mejora de los efectos secundarios motores (Figura 5-22A). Como ya se ha explicado, una mayor liberación de dopamina compite con los agentes bloqueadores de D, por los receptores en el estriado motor

para revertir los efectos secundarios motores. Dado que los agonistas parciales D₂ son también agonistas parciales de 5HT_{1A}, estas dos propiedades pueden combinarse para reducir muchos efectos secundarios motores, aunque la acatisia puede seguir produciéndose con frecuencia.

Los agonistas parciales 5HT_{1A} también tienen acciones en las neuronas glutamatérgicas que inervan indirectamente las mesocorticales que se proyectan al córtex prefrontal (Figura 5-22B)

Recordemos que el bloqueo de los receptores 5HT_{2A} en estas neuronas específicas de glutamato desinhibe la liberación de dopamina en el córtex prefrontal (Figura 5-17C). Esto es justo lo se necesita para mejorar los síntomas negativos, cognitivos y afectivos/depresivos. Esto es también lo que ocurre con el agonismo parcial de 5HT_{1A} en estas mismas neuronas (Figura 5-22B). Estas acciones clinicas pueden ser particularmente robustas en la depresión bipolar y unipolar, donde los agonistas parciales

VÍNCULOS ENTRE LAS PROPIEDADES DE UNIÓN A RECEPTORES DE LOS FARMACOS UTILIZADOS PARA TRATAR LA PSICOSIS Y OTRAS ACCIONES TERAPÉUTICAS Y EFECTOS SECUNDARIOS

de serotonina/dopamina se utilizan con frecuencia.

Hasta ahora en este capítulo hemos tratado los mecanismos antipsicóticos y los efectos secundarios de los fármacos para la psicosis que están hipotéticamente relacionados con las interacciones en los receptores de dopamina D2, serotonina 5HT, y serotonina 5HT, La realidad es que estos mismos fármacos se unen a muchos otros receptores de neurotransmisores, y se utilizan para muchas otras aplicaciones terapéuticas. De hecho, se recetan muchos más bloqueadores D, para indicaciones distintas a la psicosis que para la propia psicosis, una razón fundamental por la que no se les llama "antipsicóticos" aquí y en la nomenclatura internacional. Estas acciones adicionales de los receptores son probablemente relevantes para otras acciones terapéuticas y efectos secundarios (Figuras 5-23 a 5-26). En las secciones siguientes se presenta todo el abanico de receptores conocidos que se unen a los fármacos de esta clase.

Manía

Básicamente, todos los fármacos con propiedades antagonistas/agonistas parciales D₂ son eficaces en el tratamiento de la manía bipolar aguda y en la prevención de recurrencia de la manía. Algunos agentes están mejor estudiados que otros, y los efectos terapéuticos en la manía bipolar aguda están presentes tanto si la manía es psicótica o no psicótica. Hay un viejo dicho sobre los fármacos que

tratan la psicosis en la esquizofrenia: "el tratamiento de la mania te sale gratis". Es decir, esencialmente cualquier fármaco que puede tratar los síntomas positivos de la psicosis puede probablemente también tratar los sintomas de la manía. Eso podria ser porque se cree que la manía se debe a la liberación excesiva de dopamina desde las neuronas mesolímbicas/mesoestriatales, al igual que los síntomas positivos de la esquizofrenia (Figuras 4-15 y 4-16). Por lo tanto, no es sorprendente que los agentes que reducen la sobreactividad de la dopamina en esta vía sean eficaces cuando el paciente se encuentra en un estado maníaco, así como psicótico. En el Capítulo 6 se analiza más a fondo la manía y los tratamientos para la manía en el Capítulo 7.

Acciones antidepresivas en la depresión bipolar y unipolar

El uso más común de los antagonistas 5HT_{2A}/ID₂ y agonistas parciales D₂/5HT_{1A} no es el tratamiento de la psicosis en la esquizofrenia o la manía en el trastorno bipolar. Más bien, el tratamiento del trastorno depresivo mayor unipolar y la depresión bipolar es donde más se prescriben estos agentes y a dosis más bajas, especialmente los nuevos fármacos, que tienen menos efectos secundarios pero un mayor coste.

Casi todos los fármacos que tratan la psicosis tienen que dosificarse de forma que el 80% o más de los receptores D. queden bloqueados en el estriado emocional, mientras que las dosis de estos mismos fármacos para la depresión son más bajas y probablemente sean insuficientes para bloquear con fuerza los receptores D., Entonces, ¿cómo funcionan en la depresión? El antagonismo 5HT, y el agonismo parcial 5HT,,, y el aumento de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, se cree que son mecanismos potencialmente antidepresivos. Al examinar la amplia gama de acciones de los receptores de los fármacos individuales de esta clase (véase la discusión más adelante y las Figuras 5-27 a 5-62), apreciamos fácilmente muchos mecanismos antidepresivos potenciales adicionales. Estos serán expuestos e ilustrados en detalle en los los Capítulos 6 y 7 sobre los trastornos del humor y sus tratamientos; aquí sólo mencionaremos varios de esos mecanismos clave. Las propiedades de unión que acompañan al bloqueo D, y que pueden explicar las acciones antidepresivas se muestran para todos los bloqueadores D, individuales en las numerosas figuras de las secciones de este capítulo e incluyen:

propiedades de bloqueo de la recaptación de monoaminas

antagonismo α_2 agonismo parcial D_3 antagonismo 5HT₃ antagonismo 5HT₃ antagonismo 5HT₇

otras, incluyendo posiblemente el antagonismo 5HT_{IBID} No hay dos agentes en este grupo que tengan exactamente las mismas características de unión y tal

¿En qué punto de la autopista metabólica deben los psicofarmacéuticos controlar los antipsicóticos?

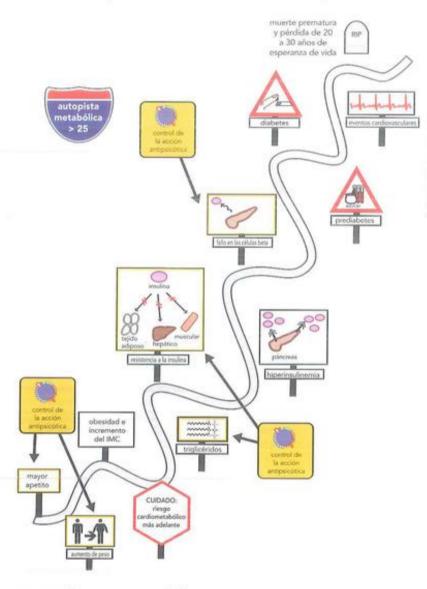


Figura 5-23 Seguimiento en la autopista metabólica. El seguimiento de los efectos secundarios cardiometabólicos es necesario para cualquier paciente que tome una medicación para tratar la psicosis, aunque el riesgo puede variar según el agente. En primer lugar, el aumento del apetito y el de peso puede conducir a un elevado índice de masa corporal (IMC) y, en última instancia obesidad. Por lo tanto, el peso y el IMC deben controlarse en este caso. En segundo lugar, algunos agentes pueden causar resistencia a la insulina por un mecanismo desconocido; esto puede detectarse midiendo los niveles de triglicéridos en plasma en ayunas. Por último, la hiperinsulinemia puede avanzar hacia fallo de las células β pancreáticas, prediabetes y luego diabetes. La diabetes aumenta el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y muerte prematura.

vez eso explique en parte por qué algunos pacientes pueden tener una respuesta antidepresiva a un agente de este grupo y no a otro. Véase la la exposición de cada uno de los fármacos más adelante para saber cuáles de estas acciones forman parte de los mecanismos de esos fármacos específicos.

Acciones ansiolíticas

Un uso un tanto controvertido de los antipsicóticos atípicos es el aplicado al tratamiento de diversos trastornos de ansiedad. Algunos estudios apuntan a una eficacia de diversos antipsicóticos atípicos para trastorno de ansiedad generalizada y para reforzar otros agentes en otros trastornos de ansiedad, aunque quizá sea más controvertido su uso en trastorno de estrés postraumático (TEPT). Es posible que las propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas sedativas de algunos de estos agentes sean tranquilizadoras en algunos pacientes y que sean las responsables de la acción ansiolítica/anti-TEPT. Si es así, ¿Por qué existe tanta controversia entorno a estos

Resistencia a la insulina / Triglicéridos elevados y medicamentos para la psicosis: ¿Causados por acciones tisulares en un receptor desconocido?

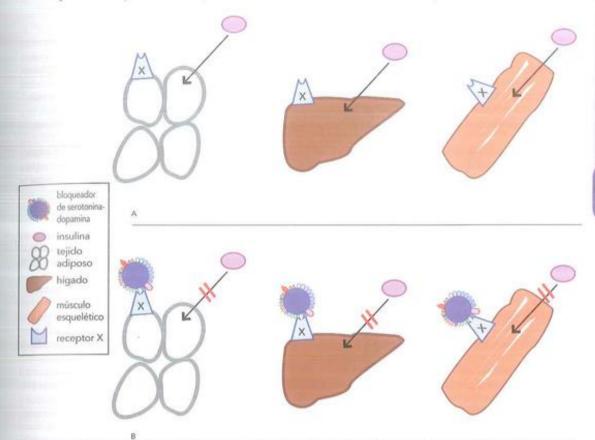


Figura 5-24 Resistencia a la insulina y triglicéridos elevados: ¿causados por acciones tisulares en un receptor desconocido? Algunos fármacos utilizados para tratar la psicosis pueden provocar resistencia a la insulina y elevación de los triglicéridos, independientemente del aumento de peso, aunque el mecanismo aún no está establecido. Esta figura representa un mecanismo hipotético en el que un agente se une al receptor X en el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético para causar resistencia a la insulina.

usos? Existen tanto estudios positivos como negativos de la eficacia para la ansiedad y el TEPT; además, dados los efectos secundarios de muchos agentes utilizados para tratar la psicosis, la relación riesgo/beneficio no es necesariamente favorable en comparación con los tratamientos alternativos para la ansiedad y el TEPT. Una excepción prometedora puede ser un estudio positivo de uno de estos agentes (brexpiprazol) en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), concretamente la sertralina. Esto también se menciona en el Capítulo 8 sobre trastornos de ansiedad y traumáticos.

Agitación en la demencia

El tratamiento de una condición problemática conocida como agitación en pacientes con demencia es otro de los usos controvertidos de los fármacos para la psicosis, porque no hay una señal clara de eficacia en la mayoría de los estudios, y también porque hay una advertencia de seguridad por complicaciones cardiovasculares y muertes en pacientes ancianos con demencia que toman estos fármacos. Aunque los fármacos que actúan por diferentes mecanismos son prometedores y están en fase de prueba (véase el Capítulo 12 sobre demencia), también hay resultados positivos para la agitación en la demencia para un agente que pertenece a la clase de fármacos para la psicosis, a saber, brexpiprazol, y es posible que tenga un perfil riesgo-beneficio satisfactorio. Esto se discute en detalle en el capítulo 12 sobre la demencia.

Acciones hipnóticas y sedantes

Existe un largo debate sobre si la sedación es una propiedad buena o mala para la acción de los antipsicóticos. La respuesta parece ser que la sedación es tanto beneficiosa como perjudicial en el tratamiento de la psicosis. En algunos casos, especialmente en el tratamiento a corto plazo, la sedación es un efecto terapéutico deseado, especialmente al principio del tratamiento, durante la hospitalización, y cuando los pacientes se muestran agresivos, agitados o necesitan inducción del sueño. En otros casos, sobre todo en los tratamientos a largo plazo, la sedación suele ser un efecto secundario a evitar porque la disminución de la excitación, la sedación y la somnolencia pueden provocar un deterioro cognitivo. Cuando la cognición se deteriora, los resultados funcionales se ven comprometidos. La farmacología de la sedación se explica más arriba y queda ilustrada en las Figuras 5-8, 5-13 y 5-14 para anticolinérgicos, antihistamínicos y antagonistas cc. Los hipnóticos sedantes se tratan en el Capítulo 10 sobre el sueño, y la agresión y la violencia en el Capítulo 13 sobre impulsividad.

Acciones cardiometabólicas

Aunque todos los fármacos D₂/5HT_{2A}/5HT_{1A} para el tratamiento de la psicosis comparten una advertencia de clase por aumento de peso y riesgo de obesidad, dislipidemia, diabetes, enfermedad cardiovascular acelerada e incluso muerte prematura, en realidad hay un espectro de riesgo entre los diversos agentes:

Alto riesgo metabólico: clozapina, olanzapina.

Moderado riesgo metabólico: risperidona,
paliperidona, quetiapina, asenapina, iloperidona.

Bajo riesgo metabólico: lurasidona, cariprazina,
lumateperona, ziprasidona, pimavanserin,
aripiprazol, brexpiprazol,

La "autopista metabólica" que se muestra esquemáticamente en la Figura 5-23 pasa por el aumento de peso, la dislipidemia y la hiperglucemia/diabetes mellitus y termina con el triste destino de la muerte prematura. El objetivo de hablar de la autopista metabólica es seguir al paciente a lo largo de su viaje de tomar uno de los agentes de riesgo moderado o alto, e intervenir cuando sea posible para evitar resultados adversos previsibles. La rampa de entrada a la autopista metabólica es el aumento del apetito y del peso, con progresión a la obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia con aumento de los niveles de triglicéridos en ayunas (Figura 5-23). En última instancia, la hiperinsulinemia avanza hacia el fallo de las células β del páncreas, prediabetes y luego diabetes. Una vez establecida la diabetes, aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares, así como el riesgo de muerte prematura (Figura 5-23).

Los mecanismos farmacológicos que impulsan a un paciente que toma un fármaco con propiedades antipsicóticas a lo largo de la autopista metabólica hacia estos riesgos y más allá se están empezando a comprender ahora. El mayor aumento de peso asociado a algunos agentes puede deberse a acciones en el receptor

de histamina H, y el receptor de serotonina 5HT_ Cuando se bloquean estos receptores, especialmente al mismo tiempo, los pacientes pueden experimentar un aumento de peso. Dado que el aumento de peso puede llevar a la obesidad, la obesidad a la diabetes, y la diabetes a la enfermedad cardíaca a lo largo de la autopista metabólica (Figura 5-23), al principio parecía factible que el aumento de peso pudiera explicar todas las demás complicaciones cardiometabólicas asociadas al tratamiento con los fármacos utilizados para la psicosis que causan un aumento de peso moderado o elevado. Esto puede ser cierto, pero sólo en parte, y quizás sobre todo para aquellos agentes que tienen tanto potentes propiedades antihistamínicas, como potentes propiedades antagonistas de 5HT, ; en particular, clozapina, olanzapina y quetiapina, así como el antidepresivo mirtazapina (que se analiza en el capítulo 7).

Sin embargo, ahora parece que el riesgo cardiometabólico no puede explicarse simplemente por el aumento del apetito y la ganancia de peso, ni por las acciones antagonistas en estos dos receptores, aunque ciertamente representen los primeros pasos en la pendiente resbaladiza hacia complicaciones cardiometabólicas para algunos de los agentes de mayor riesgo. Sin embargo, muchos fármacos que bloquean uno u otro de estos dos receptores no suponen un gran apetito o aumento de peso asociado a su uso, y muchos otros fármacos que provocan aumento de peso carecen de acciones en estos dos receptores.

Parece que puede haber un segundo mecanismo que actúa para causar aumento de peso, dislipidemia y diabetes, a saber, el aumento inmediato de la resistencia a la insulina. Esto puede medirse en parte por la elevación de los niveles de triglicéridos en ayunas y no puede explicarse sólo por el aumento de peso, ya que se produce antes de ganar un peso significativo; es como si hubiera una acción aguda facilitada por el receptor de estos fármacos sobre la regulación de la insulina.

Todavía no sabemos cuál podría ser ese receptor, pero se hipotetiza como receptor "X" en el icono del fármaco de la Figura 5-24.

Así pues, parece haber un segundo mecanismo de disfunción metabólica distinto del que provoca aumento del apetito y el aumento de peso del mecanismo mediado por H₁/5HT_{2C}. Este resultado fue inesperado cuando se desarrollaron todos estos fármacos, y algunos parecen tener este segundo mecanismo (agentes de alto riesgo y riesgo moderado) mientras que otros parecen carecer de él (agentes de bajo riesgo). Hasta la fecha, el mecanismo de este aumento de la resistencia a la insulina y la elevación de los triglicéridos en ayunas se ha perseguido con ahínco, pero aún no se ha identificado. La rápida elevación de los triglicéridos en ayunas tras el inicio de algunos antagonistas D₂/5HT_{2A}, y la de los triglicéridos en ayunas tras la interrupción de dichos fármacos, es

altamente sugerente de que un mecanismo farmacológico desconocido causa estos cambios, aunque esto sigue siendo especulativo. Las acciones hipotéticas de agentes con esta acción receptora postulada se muestran en la Figura 5-24, donde el tejido adiposo, el higado y el músculo esquelético desarrollan resistencia a la insulina en respuesta a la administración de ciertos fármacos (por ejemplo, fármacos de alto riesgo, pero no los fármacos de bajo riesgo "metabólicamente amistosos"), al menos en determinados pacientes. Sea cual sea el mecanismo de este efecto, está claro que los triglicéridos plasmáticos en ayunas y la resistencia a la insulina pueden elevarse significativamente en algunos pacientes que toman ciertos antagonistas D./5HT,, que esto aumenta el riesgo cardiometabólico y mueve a estos pacientes a lo largo de la autopista metabólica (Figura 5-23), y que esto funciona como un paso más en la pendiente resbaladiza hacia el destino fatal de los eventos cardiovasculares y la muerte prematura. Esto no ocurre en todos los pacientes que toman algún antagonista D./5HT... pero el desarrollo de este problema puede detectarse (Figura 5-25) y puede controlarse cuando se produce (Figura 5-26).

Se sabe que otro problema cardiometabólico poco frecuente pero que supone una amenaza para la vida está asociado a los agentes de serotonina/dopamina para el tratamiento de la psicosis: concretamente, una asociación con la aparición repentina de cetoacidosis diabética (CAD) o la condición relacionada síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH). El mecanismo de esta complicación está siendo investigado intensamente, y es probablemente complejo y multifactorial. En algunos casos, es posible que los pacientes con resistencia a la insulina, prediabetes o diabetes, que se encuentran en un estado de hiperinsulinemia compensada en la autopista metabólica (Figura 5-23), cuando se les administra ciertos antagonistas de la serotonina y la dopamina, se descompensan debido a alguna acción farmacológica desconocida. Dado el riesgo de CAD/SHH, es importante conocer la ubicación la ubicación del paciente en la autopista metabólica antes de prescribir fármacos para la psicosis, especialmente si el paciente tiene hiperinsulinemia, prediabetes o diabetes. Por lo tanto, es importante controlar (Figuras 5-23 y 5-25) y gestionar (Figura 5-26) estos factores de riesgo.

En concreto, hay al menos tres paradas en la autopista metabólica en las que un psicofarmacólogo debe monitorizar a un paciente que toma un fármaco para la psicosis (o que utiliza estos mismos fármacos para otras indicaciones, especialmente para la depresión) y gesionar sus riesgos cardiometabólicos (Figura 5-23). Esto comienza con el control del peso, el índice de masa corporal y la glucosa en ayunas para detectar el desarrollo de la diabetes (Figuras 5-23 y 5-25). También significa obtener un valor basal de los niveles de triglicéridos

Kit de herramientas de control metabólico



DIAGRAMA John Doe				
	nivel basal	visita 1	visita 2	
peso/IMC				
TGs en ayunas				
glu en ayunas				
TA				

Figura 5-25 Kit de herramientas de control metabólico. El kit de herramientas de control metabólico del psicofarmacólogo incluye el seguimiento de cuatro parámetros principales: peso/indice de masa corporal (IMC), triglicéridos en ayunas (TG), glucosa en ayunas (glu) y tensión arterial (TA). Estos elementos son simplemente un diagrama que puede aparecer al principio de la ficha de un paciente, con entradas para cada visita.

en ayunas y determinar si hay antecedentes familiares de diabetes. La segunda acción a controlar es si estos fármacos están causando o no dislipidemia y aumento de la resistencia a la insulina midiendo los niveles de triglicéridos en ayunas antes y después de introducir un agente de serotonina/dopamina (Figura 5-25). Si el índice de masa corporal o los triglicéridos en ayunas aumentan

Resistencia a la insulina: ¿Qué puede hacer el psicofarmacólogo?

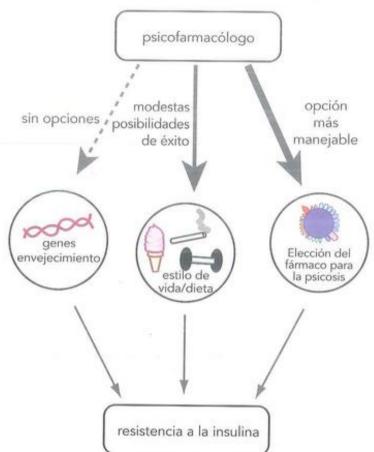


Figura 5-26 Resistencia a la insulina: ¿Qué puede hacer el psicofarmacólogo? Varios factores influyen en el hecho de que un individuo desarrolle resistencia a la insulina, algunos de los cuales son manejables por el psicofarmacólogo y otros no. Los factores no manejables incluyen la composición genética y la edad, mientras que los elementos modestamente manejables incluyen el estillo de vida (por ejemplo, la dieta, el ejercicio, el tabaquismo). Los psicofármacos ejercen su mayor influencia en el manejo de la resistencia a la insulina mediante la selección de tratamientos farmacológicos que pueden causar o no resistencia a la insulina.

significativamente, debería considerarse el cambio a otro fármaco de esta clase, especialmente a un fármaco de bajo riesgo metabólico. En pacientes obesos, con dislipidemia y en estado prediabético o diabético, es especialmente importante controlar la tensión arterial, la glucosa en ayunas y la circunferencia de la cintura antes y después de iniciar un agente serotoninérgico/dopaminérgico. Las mejores prácticas consisten en controlar estos parámetros en cualquier persona que tome alguno de estos fármacos. aunque lamentablemente con frecuencia no se hace, especialmente en pacientes que reciben tratamiento para la depresión. También demasiado a menudo estos mismos pacientes no son controlados por otros efectos secundarios de esta clase, como la discinesia tardía. Si hay una lección que aprender sobre el conocimiento de la farmacología es que el mecanismo dicta no sólo la eficacia, sino también la seguridad. Con demasiada frecuencia estos fármacos son de una manera cuando

se utilizan para la psicosis, con frecuencia en el ámbito hospitalario, y de otra manera, mucho menos rigurosa, cuando se utilizan para la depresión, a menudo en entornos ambulatorios.

Curiosamente, se trata de los mismos fármacos, independientemente de dónde o en quién se utilicen.

En los pacientes de alto riesgo, es especialmente importante vigilar la presencia de cetoacidosis/ hipercolesterolemia (CAD/SHH), y posiblemente reducir ese riesgo manteniendo al paciente con un fármaco para psicosis (o para el humor) con menor riesgo cardiometabólico. Igualmente, en los pacientes de alto riesgo, especialmente los que tienen un fallo de las células β pancreáticas potencial o actual, que se manifiesta por hiperinsulinemia, prediabetes o diabetes, se puede controlar la glucosa en ayunas y otros parámetros químicos y clínicos para detectar los signos tempranos de la rara pero potencialmente fatal CAD/SHH.

apr

trat

5

La caja de herramientas metabólicas del psicofarmacólogo es bastante sencilla (Figura 5-25). Incluye un diagrama que registra quizá tan solo cuatro parámetros a lo largo del tiempo, especialmente antes y después de los cambios de un antipsicótico a otro, o conforme evolucionen nuevos factores de riesgo. Estos cuatro parámetros son: peso (como índice de masa corporal), triglicéridos en ayunas,

glucosa en ayunas y tensión arterial.

La gestión de los pacientes con riesgo de enfermedad cardiometabólica puede ser baste simple también, aunque los pacientes que ya han desarrollado dislipidemia, hipertensión, diabetes y enfermedad cardiaca probablemente requerirán una gestión de estos problemas a cargo de un especialista. Sin embargo, el psicofarmacólogo queda con un conjunto muy simple de opciones para gestionar a los pacientes con riesgo cardiometabólico y que reciben la prescripción de un antipsicótico atípico (Figura 5-26). Los factores principales que determinan si un paciente progresa por la autopista metabólica hacia una muerte prematura incluyen:

aquellos que no son gestionables (por ej., la carga genética del paciente y la edad),

aquellos que son moderadamente gestionables (por ej., cambio de estilo de vida, como dieta, ejercicio y dejar de fumar)

y aquellos que son más controlables, concretamente la selección del antipsicótico y quizá el cambio de uno que cause un aumento del riesgo en un paciente en particular, a uno cuyo control demuestre una reducción de ese riesgo.

Otras opciones para la gestión del síndrome metabólico y la dislipidemia en pacientes que toman antagonistas de la serotonina/dopamina es la prometedora posibilidad de que la co-terapia con otros agentes pueda prevenir el aumento de peso y posiblemente la dislipidemia. Es decir, el fármaco antidiabético metformina ha demostrado en varios estudios que provoca una pérdida de peso después de un aumento de peso inducido por el fármaco y, lo que es quizás más impresionante, que reduce el aumento de peso cuando se inicia un agente de riesgo metabólico alto o moderado. También se han observado resultados menos consistentes para el anticonvulsivo topiramato. Un nuevo agente en el horizonte que puede reducir el aumento de peso inducido por la olanzapina es la combinación del antagonista µ-opioide samidorfano con olanzapina.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE ALGUNOS ANTAGONISTAS D DE PRIMERA GENERACIÓN

Los antagonistas D, originales lanzados hace aproximadamente hace 70 años se siguen utilizando para tratar la psicosis y aquí se han seleccionado algunos de los agentes más comúnmente prescritos. Para caracterizar todas las propiedades de unión a los receptores de todos los fármacos que tratan la psicosis, mostramos estas propiedades simplificadas como tiras adhesivas que representan todos los receptores conocidos a los que se une el fármaco en un recuadro por orden de importancia, desde el más potente en el extremo izquierdo hasta el menos potente en el extremo derecho (véanse las Figuras 5-27 a 5-31 para algunos de los antagonistas D. originales. y las figuras posteriores para los otros fármacos para la psicosis). En concreto, las propiedades de unión farmacológica de cada fármaco pueden representarse como una fila de potencias de unión semicuantitativas y de potencias de unión relativas por orden de rango en numerosos receptores de neurotransmisores. Estas cifras son conceptuales y no precisamente cuantitativas, pueden diferir de un laboratorio a otro, de una especie a otra, de un método a otro método, y los valores de consenso para las propiedades de unión evolucionan con el tiempo. La unión más potente (mayor afinidad) se muestra a la izquierda del valor para el receptor D., que se indica con una línea vertical de puntos; la unión menos potente (menor afinidad) se muestra a la derecha.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la psicosis son, sin duda, los más complicados de la psicofarmacología, si no de toda la medicina, y este método debería proporcionar al lector una rápida comprensión semicuantitativa de las propiedades farmacológicas individuales de dos docenas de fármacos diferentes utilizados para tratar la psicosis, y cómo se compararlos con todos los demás fármacos que tratan la

psicosis de un vistazo.

Los antagonistas/agonistas parciales de dopamina 2 suelen ser dosificados para la acción antipsicótica de manera que al menos el 60-80% de los receptores D_2 sean ocupados. Por lo tanto, todos los receptores a la izquierda de D_2 en las distintas figuras de estos fármacos están ocupados a un nivel del 60% o más en los niveles de dosificación de los antipsicóticos. Los receptores mostrados a la derecha de D_2 en estas figuras de estos fármacos individuales están ocupados a un nivel inferior al 60% en niveles de dosificación de antipsicóticos. Sólo aquellos receptores con afinidad a D_2 es probable que estén ocupados a un nivel inferior al 60% en los niveles de dosificación de los antipsicóticos, y quizá no tengan acciones relevantes a dosis más bajas como las utilizadas para tratar la depresión.

Clorpromazina

Uno de los primeros agentes con propiedades antagonistas D₂ para tratar la psicosis es la clorpromazina, de la clase química de las fenotiazinas. Originalmente se denominaba "Largactil", para indicar que tenía un gran número de acciones, pero no se sabía que ninguna de sus acciones estuviera vinculada a un receptor específico. Esas "grandes acciones" se muestran en la Figura 5-27, y además del antagonismo terapéutico D₂ la clorpromazina tiene numerosas acciones sobre los receptores asociados

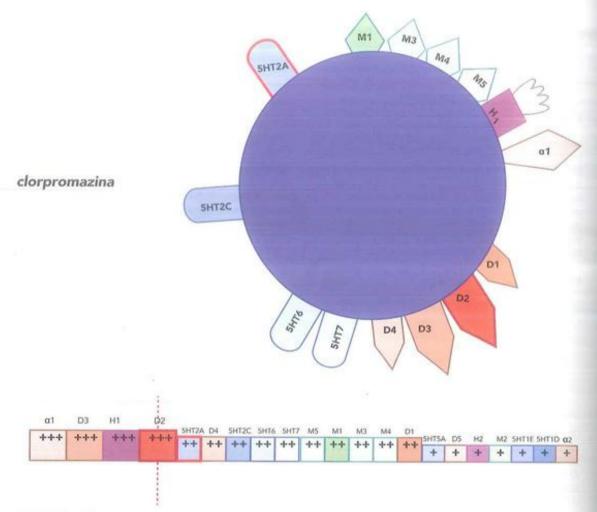


Figura 5-27 Perfil farmacológico y de unión de la clorpromazina. Esta figura representa un consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades de unión de la clorpromazina. Además del receptor D₂, la clorpromazina se une potentemente a los receptores α₁-adrenérgicos, D₃ y H₁, y también tiene acciones en muchos otros receptores, como se muestra. Como sucede con todos los agentes analizados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con la técnica y de un laboratorio a otro; se están revisando y actualizando constantemente.

a sedación (antagonismo muscarínico, α, e histamínico), así como otros efectos secundarios (véanse las Figuras 5-8 y 5-13). La clorpromazina se prescribe a menudo para aprovechar su sedación en pacientes para los que resulta propicio, especialmente a corto plazo por vía oral o como inyección intramuscular de corta duración para tratar la agitación o un empeoramiento repentino de la psicosis, a menudo reforzando otro fármaco de la misma clase que se administre a diario.

Flufenazina

Este agente es otra fenotiazina, aunque más potente que la clorpromazina y menos sedante (Figura 5-28). Tiene formulaciones de acción corta y de acción prolongada y es uno de los agentes para los que puede ser útil la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco.

Haloperidol

Haloperidol (Figura 5-29) es uno de los antagonistas D₂ más potentes, y menos sedante que otros. También tiene formulaciones de acción corta y prolongada para facilitar su uso y también es uno de los agentes para los que puede ser útil la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco.

Sulpirida

Sulpirida (Figura 5-30) tiene propiedades de antagonista D₂ y, como es de esperar, suele provocar efectos secundarios

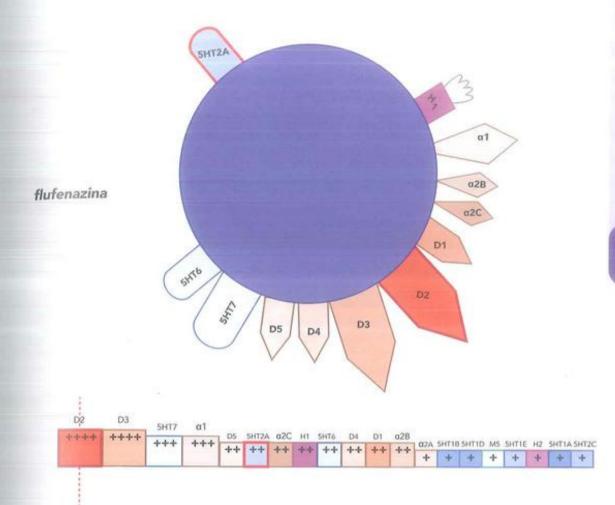


Figura 5-28 Perfil farmacológico y de unión de flufenazina. Esta figura representa un consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades de unión de flufenazina. Además del antagonismo D_{gr} flufenazina tiene una potente acción sobre los receptores D_{gr} 5HT, y α_1 -adrenérgicos, y se une a muchos otros receptores. Al igual que con todos los agentes analizados en este capítulo, las propiedades de unión varían enormemente con la técnica y de un laboratorio a otro; se revisan y actualizan constantemente.

motores y elevación de prolactina a las dosis habituales de antipsicóticos. Sin embargo, particularmente a dosis más bajas, puede ser un poco activador, y tener eficacia para los síntomas negativos de la esquizofrenia y para la depresión por razones poco claras. Las acciones de los antagonistas/ agonistas parciales de la dopamina 3 en depresión se analizan en el Capítulo 7 sobre tratamientos de los trastornos del humor, y ésta es una posible explicación (véase la Figura 5-30). Sulpirida sigue siendo una opción popular para el tratamiento de la psicosis en países fuera de EE.UU., como Reino Unido, ya que puede ser mejor tolerada que algunos de los otros agentes D, originales.

Amisulprida

Amisulprida (Figura 5-31) es estructuralmente similar a sulpirida (Figura 5-30) y se desarrolló y comercializó fuera

de Estados Unidos. Algunos datos preclínicos iniciales sugieren que podría ser más selectivo para los receptores dopaminérgicos mesolímbicos/mesoestriatales que para los receptores dopaminérgicos nigroestriatales y, por tanto, podría tener una menor propensión a efectos secundarios motores a dosis antipsicóticas. Hay informes sobre la eficacia de amisulprida para los síntomas negativos de la esquizofrenia y la depresión a dosis inferiores a las utilizadas para tratar los síntomas positivos de la psicosis. Amisulprida tiene algunas acciones antagonistas de la D, y algunas antagonistas débiles de la 5HT., lo que puede explicar los síntomas negativos y las acciones antidepresivas (Figura 5-31). Las acciones antidepresivas del antagonismo D,/agonismo parcial y el antagonismo 5HT, se tratan en el Capítulo 7. El isómero activo de amisulprida está en ensayos clínicos iniciales para su posible desarrollo en Estados Unidos.

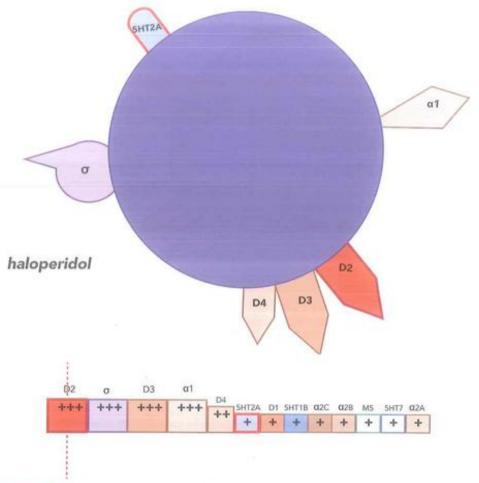


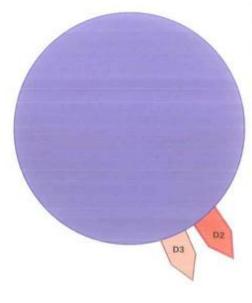
Figura 5-29 Perfil farmacológico y de unión de haloperidol. Esta figura representa un consenso cualitativo del pensamiento actual acerca de las propiedades de unión de haloperidol. Haloperidol se une potentemente a los receptores D_{ij} así como a los receptores omega, D_{ij} y α_i -adrenérgicos. Al igual que en el resto de los agentes analizados en este capítulo, las propiedades de unión varían enormemente con la técnica y de un laboratorio a otro; se están revisando y actualizando constantemente.

UNA VISIÓN GENERAL
DE LAS PROPIEDADES
FARMACOLÓGICAS DE LOS
ANTAGONISTAS INDIVIDUALES
DE 5HT_{2A}/D₂ Y DE LOS
AGONISTAS PARCIALES DE
D₂/5HT_{1A}: LAS PINAS, MUCHAS
DONAS Y UNA RONA, DOS PIPS
Y UN RIP

Hemos establecido que las propiedades de los antagonistas/agonistas parciales D₂ pueden explicar la eficacia de los antipsicóticos para síntomas positivos, así como muchos efectos secundarios de los fármacos

utilizados para tratar la psicosis. Las propiedades antagonistas de 5HT2A y/o agonistas parciales de 5HT1A pueden ayudar a explicar la propensión a los efectos secundarios motores y a la elevación de la prolactina, así como la potencial mejora terapéutica de los síntomas positivos, negativos, depresivos y cognitivos. Sin embargo, las contribuciones de estas propiedades a cada agente individual utilizado para tratar la psicosis son bastante variables. Tal como hizimos anteriormente para los antagonistas D, originales, también caracterizamos todas las propiedades de unión al receptor de los fármacos D₂/5HT₂₄/5HT₁₄ mediante tiras de unión que representan todos los receptores conocidos a los que se une cada fármaco como un recuadro por receptor, ordenados desde el más potente a la izquierda hasta el menos potente a la derecha (véanse las Figuras 5-32 hasta



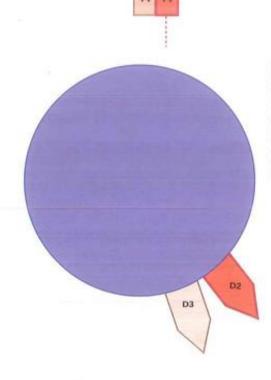


D3 D2

sulpirida

amisulprida

Figura 5-30. Perfil farmacológico y de unión de la sulpirida, Esta figura representa el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la sulpirida. A las dosis antipsicóticas habituales, sulpirida es un antagonista D₂ y también tiene acciones de antagonista/agonista parcial D₃. Como en todos los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con las distintas tecnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.



EZ

Figura 5-31 Perfil farmacológico y de unión de la amisulprida. Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la amisulprida. Además de sus acciones en los receptores D_y, la amisulprida tiene acciones antagonistas D₃ y algunas acciones antagonistas débiles de 5HT₂. Al igual que en todos los agentes tratados en este capitulo, las propiedades de unión varian en gran medida con las distintas tecnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

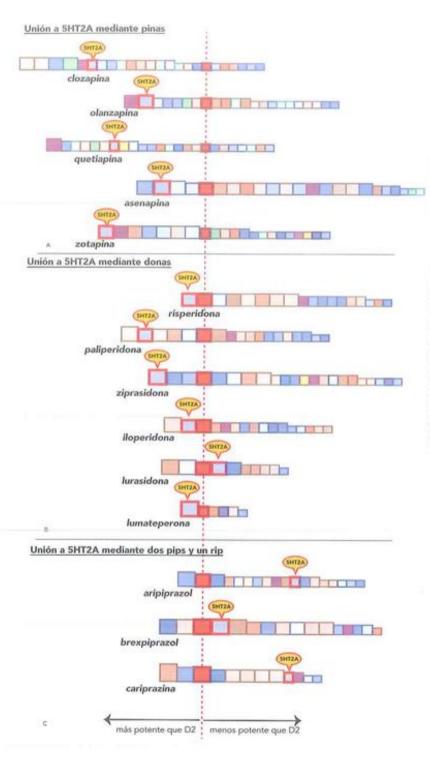


Figura 5-32 Unión a 5HT_{sa} por fármacos para tratar la psicosis. Aqui se muestra una representación grafica de los perfiles de unión de los fármacos para tratar la psicosis. Cada cuadro de color representa una propiedad de unión diferente, y el tamaño y la situacion del cuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia relativa a una escala Ki estandar, mientras que la posición refleja la potencia relativa a las otras propiedades de unión de ese farmaco). La linea punteada vertical corta a través del cuadro de unión del receptor dopamina 2 (D,), con las propiedades de unión que son mas potentes que las de D. en la izquierda y las que son menos potentes que D₂ en la derecha. Es interesante observar que la unión a D, no es la propiedad mas potente en ninguno de los antipsicoticos atipicos. (A) Las "pinas" (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina y zotepina) se unen con mucha mas potencia al receptor 5HT_{2A} que al receptor D_y. (B) Las "donas" y "rona" (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona y lumateperona) también se unen con mas potencia al receptor SHT,, que al receptor D, o muestran potencia similar en ambos receptores. (C) Aripiprazol y cariprazina se unen con mas potencia al receptor D, que a 5HT₂₄, mientras que brexpiprazol tiene similar potencia en ambos receptores.

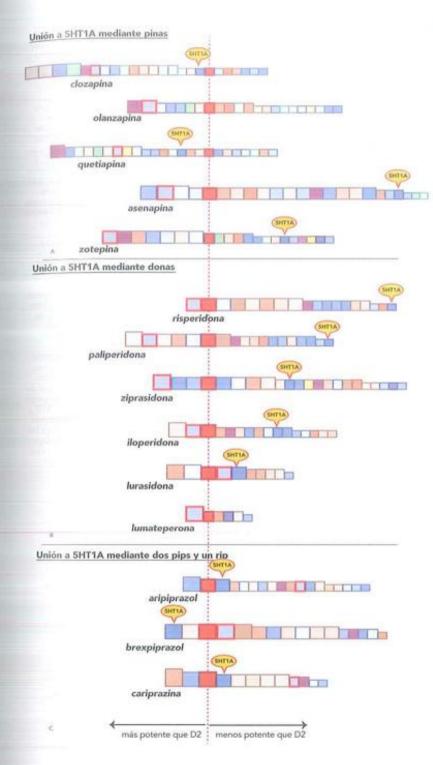


Figura 5-33 Unión a 5HT., por fármacos para tratar la psiscosis. Aquí se muestra una representación gráfica de los perfiles de unión de los antipsicoticos atipicos. (A) La clozapina y la quetiapina, se unen con mas potencia al receptor 5HT que al receptor D, mientras que la asenapina y zotepina se unen con menor potencia al receptor 5HT_{1a}, y la olanzapina no se une en absoluto. (B) Las "donas" (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) también se unen con menor potencia al receptor 5HT, que al receptor D., (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la cariprazina tienen similar potencia de unión a los receptores D₂ y 5HT_{1A}. La unión a 5HT_{1A} es en realidad la propiedad mas potente del brexpiprazol. Descripción del gráfico: cada cuadro de color representa una propiedad de unión diferente, y el tamaño y la situación del cuadro refleja la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia relativa a una escala Ki estandar, mientras que la posición refleja la potencia relativa a las otras propiedades de unión de ese farmaco). La linea punteada vertical corta a través del cuadro de unión del receptor dopamina 2 (D_s), con las propiedades de unión que son más potentes que las de D, en la izquierda y las que son menos potentes que D, en la derecha. La unión en SHT₂₄ (ver Figura 5-32) se indica mediante un recuadro naranja alrededor.

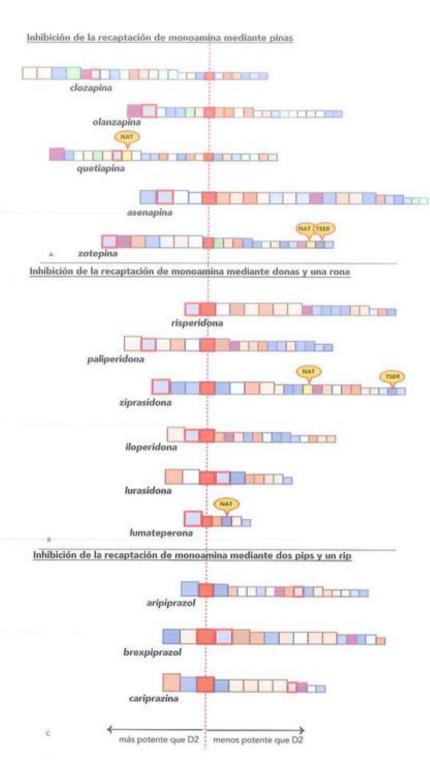


Figure 5-34 Unión del transportador de monoaminas por los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Esta es una representación visual de los perfiles de unión de los fármacos utilizados para tratar la psicosis. (A) De las "pinas", la quetiapina es el único con alguna inhibición de la recaptación de monoaminas. En concreto, se une al transportador de noradrenalina (NAT) con una potencia similar a la que tiene con el receptor 5HT24 y con mayor potencia que al receptor D. (B) La ziprasidona se une al NAT y al transportador de serotonina (TSER), aunque con menor potencia que al receptor D2. La lumateperona se une al TSER con una potencia similar a la del al receptor D. (C) El aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina no se unen a ninguno de los transportadores de las monoaminas. Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión diferente, y el tamaño y la posición del cuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir. el tamaño indica la potencia en relación con una escala de Ki estándar, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las demás propiedades de unión de ese fármaco). La línea vertical de puntos atraviesa el cuadro de unión del receptor de la dopamina 2 (D,). con las propiedades de unión más potentes que D, a la izquierda y las que son menos potentes que D, a la derecha. La unión a 5HT, (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja alrededor.

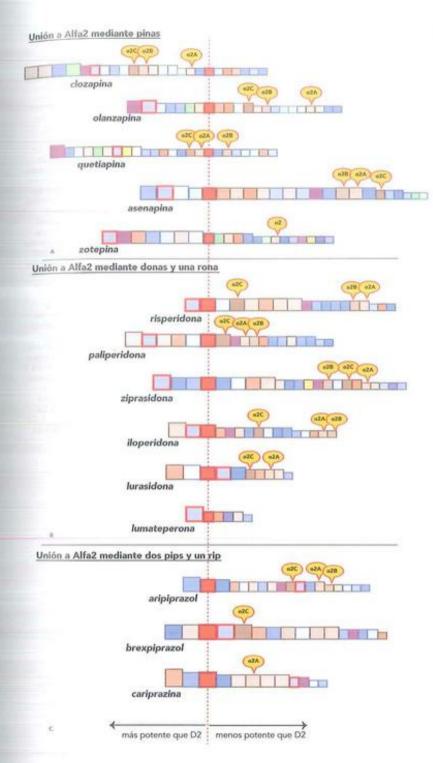


Figura 5-35 Unión a Alfa-2 por los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Aqui se muestra una representación visual de los perfiles de unión de los fármacos utilizados para tratar la psicosis. (A) Todas las "pinas" (es decir, clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina, zotepina) se unen a los receptores α, en grados diferentes. La clozapina y la quetiapina, en particular, se unen a algunos subtipos de receptores α, con mayor potencia que al receptor D₂. (B) Todas las "donas" (es decir, risperidona, paliperidona ziprasidona, iloperidona, lurasidona) se unen a los receptores a, en distintos grados. La risperidona y la paliperidona se unen al receptor a, con una potencia similar a la del receptor receptor D., La lumateperona no se une a ningún receptor α, (C) El aripiprazol se une a los receptores α, con menos potencia que al receptor D₂. El brexpiprazol se une a los receptores α₂₀, y la cariprazina tiene cierta afinidad por los receptores α,,, Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión, y el tamaño y la posición del recuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La línea punteada vertical atraviesa el cuadro de unión del receptor de dopamina 2 (D_s), con las propiedades de unión que son más potentes que D, a la izquierda y las que son menos potentes que D, a la derecha. La unión a 5HT_{2A} (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja alrededor.

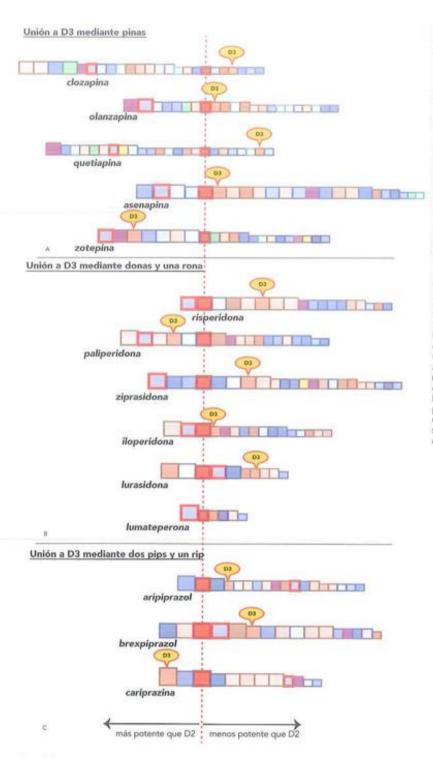


Figura 5-36 Unión a D, por los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Aquí se muestra una representación visual de los perfiles de unión de los fármacos utilizados para tratar la psicosis. (A) Todas los "pinas" se unen a los receptores D, pero con diferentes grados de potencia. (B) Asimismo, todas las las "donas" se unen a los receptores D₃, también con diferentes grados de potencia. Sin embargo, la lumateperona no se une a los receptores D, en absoluto. (C) El agonismo parcial del receptor D, es en realidad la propiedad de unión más potente de la cariprazina. El aripiprazol y el brexpiprazol también se unen a los receptores D. pero de forma menos potente que a los receptores D. Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión diferente, y el tamaño y la posición del cuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La línea punteada vertical atraviesa al receptor de dopamina 2 (D,), con las propiedades de unión que son más potentes que D, a la izquierda y las que son menos potentes que D₂ a la derecha. La unión a 5HT_{2A} (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja alrededor.

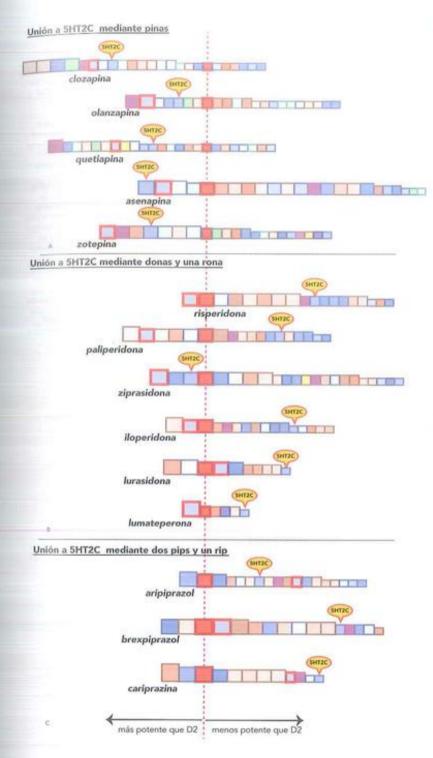


Figura 5-37 Unión a SHT_{PC} mediante fármacos para tratar la psicosis. Aqui se muestra una representacion grafica de los perfiles de unión de los antipsicoticos atípicos. (A) Todas las "pinas" (clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina y zotepina) se unen con mas potencia al receptor SHT_{ac} que a D₃, (B) Todas las "donas" (risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona y lumateperona) tienen cierta afinidad al receptor 5HT, aunque solo ziprasidona se une con una potencia comparable al receptor D., (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la caripracina tienen una afinidad relativamente debil al receptor SHT_{2c}. Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión diferente, y el tamaño y la posición del cuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La linea punteada vertical atraviesa al receptor de dopamina 2 (D.), con propiedades de unión que son más potentes que D₂ a la izquierda y las que son menos potentes que D. a la derecha. La unión a 5HT, (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja alrededor.

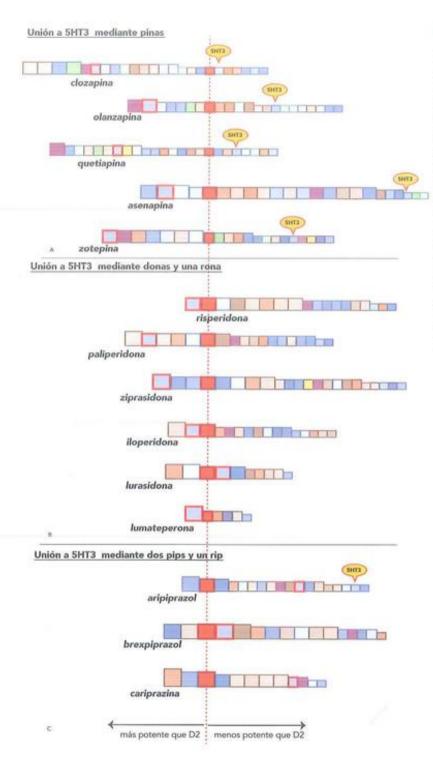


Figura 5-38 Unión a SHT, por fármacos utilizados para tratar la psicosis. Aqui se muestra una representación visual de los perfiles de unión de los fármacos para tratar la psicosis. (A) Todas las "pinas" se unen a 5HT₃ con menos afinidad que al receptor D₂. (B) Ninguna de las "donas" o "rona" tiene ninguna actividad de unión a los receptores 5HT,. (C) El aripiprazol se une débilmente a los receptores 5HT_a. Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión, y el tamaño y la posición del recuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La linea punteada vertical atraviesa al receptor de dopamina 2 (D.), con las propiedades de unión que son más potentes que D₂ a la izquierda y las que son menos potentes que D, a la derecha. La unión a 5HT, (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja.

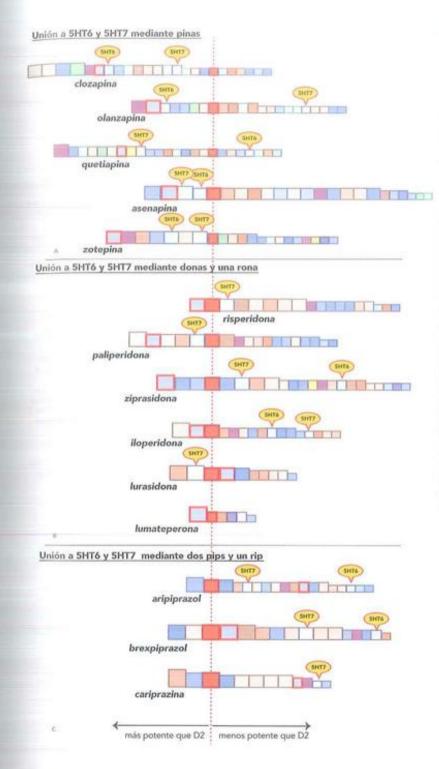


Figura 5-39 Unión a SHT, y SHT, por fármacos utilizados para tratar la psicosis. Aqui se muestra una representacion gráfica de los perfiles de unión de los fármacos utilizados para tratar la psicosis (ver Figura 5-1). (A) Clozapina, quetiapina, asenapina y zotepina tienen una potencia mayor o similar para el receptor 5HT, en comparación con el receptor D, mientras que clozapina, olanzapina, asenapina y zotepina tienen una potencia mayor o similar para el receptor 5HT, en comparación con el receptor D₃. (B) Risperidona, paliperidona, ziprasidona y lurasidona se unen potentemente al receptor 5HT7. De hecho, lurasidona tiene mayor afinidad al receptor 5HT, que al receptor D₂. La ziprasidona e iloperidona también se unen al receptor SHT... (C) Aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina se unen al receptor 5HT,, aunque ninguno con mayor potencia que el receptor D, Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión, y el tamaño y la posición del recuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La línea punteada vertical atraviesa al receptor de dopamina 2 (D2), con las propiedades de unión que son más potentes que D, a la izquierda y las que son menos potentes que D, a la derecha. La unión a 5HT, (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja.

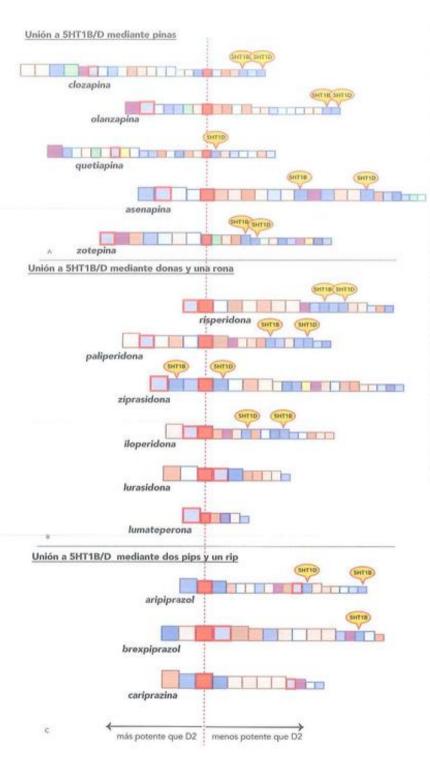


Figura 5-40 Unión a 5HT por fármacos utilizados para tratar la psicosis. Aquí se muestra una representacion gráfica de los perfiles de unión de los fármaços utilizados para tratar la psicosis (ver Figura 5-1). (A) La clozapina, la olanzapina, y la asenapina se unen con relativa debilidad al receptor SHT_{sp} y 5HT_{sp}, mientras que la quetiapina se une con relativa debilidad solo al receptor SHT₁₀ (B) La risperidona, paliperidona, ziprasidona e iloperidona tienen cierta afinidad por los receptores 5HT_{ip} y 5HT_{io}. En particular, la ziprasidona se une con una potencia similar a estos dos receptores que al receptor D₂. La lurasidona y lumateperona no se unen a 5HT (C) El aripiprazol y el brexpiprazol se unen debilmente al receptor SHT_{in}; el aripiprazol también se une al receptor 5HT₁₀; la caripracina no se une a 5HT₁₈₀. Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión, y el tamaño y la posición del recuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La línea punteada vertical atraviesa al receptor de dopamina 2 (D₃), con las propiedades de unión que son más potentes que D, a la izquierda y las que son menos potentes que D₂ a la derecha. La unión a 5HT₂₄ (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja.

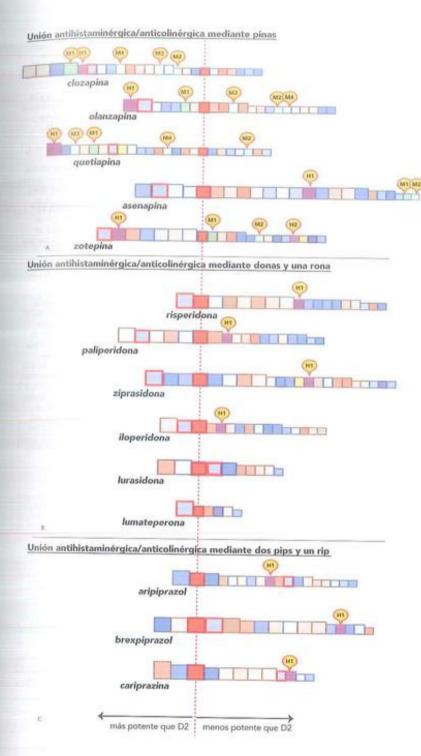


Figura 5-41 Unión

antihistaminérgica/anticolinérgica por los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Aquí se muestra una representación visual de los perfiles de unión de los fármacos utilizados para tratar la psicosis. (A) La clozapina, la olanzapina quetiapina y zotepina tienen una gran potencia para los receptores de histamina 1; la clozapina, la olanzapina y la quetiapina también tienen una fuerte potencia para los receptores muscarínicos. La asenapina tiene cierta afinidad a los receptores de histamina H, y una débil afinidad a los receptores muscarinicos. (B) Ninguna de las "donas" o "ronas" tiene propiedades anticolinérgicas. La risperidona, paliperidona, ziprasidona e iloperidona tienen cierta potencia para los receptores H,. (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la cariprazina se unen al receptor H, con menos potencia que al receptor D₂, y no se unen a los receptores muscarinicos. Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión, y el tamaño y la posición del recuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La línea punteada vertical atraviesa al receptor de dopamina 2 (D.), con las propiedades de unión que son más potentes que D, a la izquierda y las que son menos potentes que D, a la derecha. La unión a 5HT_{za} (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja.

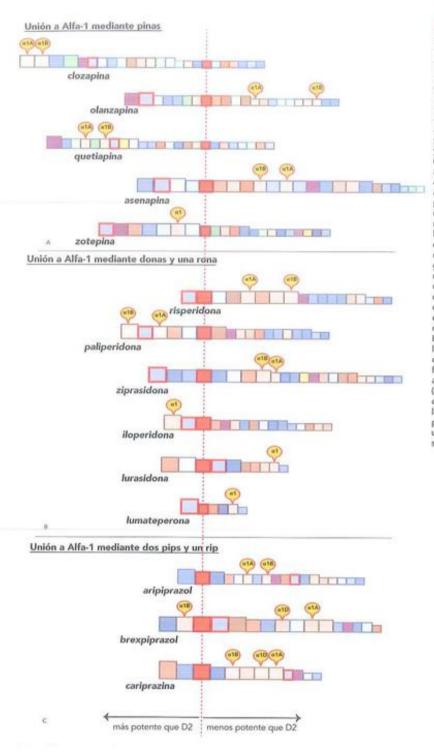


Figura 5-42 Unión a Alfa-1 por los fármacos utilizados para tratar la psicosis. Aquí se muestra una representación visual de los perfiles de unión de los fármacos utilizados para tratar la psicosis. (A) La clozapina, la quetiapina y la zotepina tienen una mayor potencia para los receptores a, que para el receptor D, mientras que la asenapina se une con potencia similar a los receptores α , y D., (B) Todas las "donas" (es decir, risperidona, paliperidona, ziprasidona, iloperidona, lurasidona) así como la lumateperona se unen al receptor α_s. En particular, la paliperidona y la iloperidona se unen con mayor potencia que al receptor D₂ (C) El aripiprazol, el brexpiprazol y la cariprazina tienen cierta potencia de unión a los receptores α, Descripción del gráfico: Cada cuadro de color representa una propiedad de unión, y el tamaño y la posición del recuadro reflejan la potencia de unión de la propiedad (es decir, el tamaño indica la potencia en relación a una escala estándar de Ki, mientras que la posición refleja la potencia en relación con las otras propiedades de unión de ese fármaco). La línea punteada vertical atraviesa al receptor de dopamina 2 (D_s), con las propiedades de unión que son más potentes que D, a la izquierda y las que son menos potentes que D₂ a la derecha. La unión a 5HT_{2A} (véase la Figura 5-32) se indica con un recuadro naranja.

nui des

pot

perte clase es ur

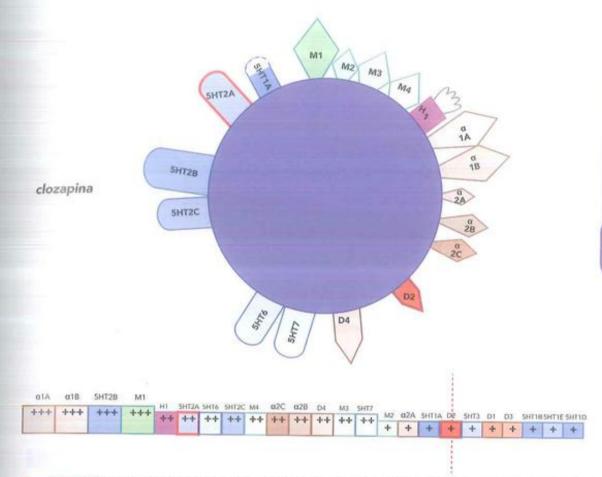


Figura 5-43 Perfil farmacológico y de unión de la clozapina. Esta figura presenta un consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades de unión de la clozapina. Ademas del antagonismo SHT_{2x}/O_x, se han identificado otras muchas propiedades de unión para la clozapina, siendo la mayoría mas potentes que su unión al receptor D₂. Se desconoce cuál de estas contribuye a la especial eficacia de la clozapina o a sus efectos secundarios exclusivos. Al igual que ocurre con los otros agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión de la clozapina varían en gran medida según la técnica y de un laboratorio a otro y se revisan y actualizan constantemente.

la 5-63). Estas propiedades farmacológicas de unión se representan de nuevo como una fila de potencias de unión relativa semicuantitativa y por orden de rango en numerosos receptores de neurotransmisores, destacando en cada figura un receptor específico, de modo que se pueden comparar de un vistazo las potencias de unión relativas de todos los fármacos. La unión más potente (mayor afinidad) se muestra a la izquierda del valor para el receptor D₂, que a su vez se indica con una línea de puntos vertical; la unión menos potente (menor afinidad) se muestra a la derecha.

Determinar si todos los fármacos para la psicosis deben pertenecer a una sola clase, o a un número reducido de clases, o si cada fármaco debe ser tratado de forma única, es un poco como la famosa cita del gran jugador de béisbol Yogi Berra, cuando le preguntaron si él y su hijo eran muy parecidos. Hizo una pausa, reflexionó un poco y luego respondió: "Sí, pero nuestras similitudes son diferentes". Lo mismo podría decirse de todos estos fármacos utilizados para tratar la psicosis (y el humor, véase el Capítulo 7). En algunos aspectos son muy parecidos, pero en ¡muchos aspectos sus similitudes son diferentes!

Entonces, ¿en qué se parecen? Empezando por las potencias relativas de cada uno de estos agentes para los receptores 5HT_{2A} en comparación con los receptores D₂, el lector puede ver a simple vista en la Figura 5-32 que casi todos los agentes muestran la unión a 5HT_{2A} a la izquierda de la unión a D₂, lo que significa que estos fármacos con 5HT_{2A} a la izquierda tienen mayor afinidad a los receptores 5HT_{2A} que a los receptores D₂ y se espera que se unan incluso más a los receptores 5HT_{2A} que a los receptores D₂.

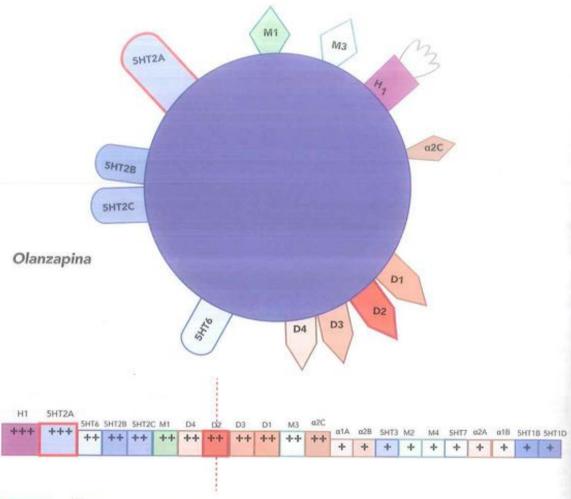


Figura 5-44 Perfil farmacológico y de unión de la olanzapina. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la olanzapina. La olanzapina se une a varios receptores con más potencia que al receptor D₂; de hecho, su mayor potencia de unión es para los receptores de histamina H₁ y serotonina 5HT_{2A}. Las propiedades de antagonista 5HT_{2C} pueden contribuir a su eficacia sobre el humor y los sintomas cognitivos, aunque sumadas a sus propiedades antihistaminicas H₁ también pueden contribuir a la propension de la olanzapina a causar aumento de peso. Como ha sido explicado a lo largo de este capítulo, al igual que los otros antipsicóticos atípicos, las propiedades de unión varian en gran medida con cada técnica y en cada laboratorio; son constantemente revisadas y actualizadas.

Las excepciones son los agonistas parciales D₂, pero estos fármacos muestran una potencia comparable para los receptores 5HT_{1A} y D₂ (Figura 5-33). Sin embargo, los antagonistas D₂ con potentes propiedades para los 5HT_{2A} no suelen tener una gran afinidad a los receptores 5HT_{1A} (comparar los fármacos de la Figura 5-32 con los mismos fármacos de la Figura 5-33 por sus propiedades 5HT_{2A} frente a sus propiedades 5HT_{1A}). Tal vez eso no importe realmente. Recordemos que muchas de las mismas acciones del antagonismo 5HT_{2A} también son causadas por el agonismo parcial 5HT_{1A} (véase la discusión anterior y las Figuras 5-17 y 5-22). Sin embargo, no hay

dos fármacos exactamente iguales y es de esperar que sus propiedades clínicas vinculadas a 5HT_{2A} y 5HT_{1A} también puedan ser diferentes, aunque esencialmente todos los fármacos enumerados tienen antagonismo 5HT_{2A}, agonismo parcial 5HT_{1A}, o ambos, al menos en cierto grado. Un ejemplo de cómo los fármacos que tienen potentes propiedades antagonistas del 5HT_{2A} difieren entre sí, es la observación de que cuanto mayor es la separación de la unión a 5HT_{2A} de la unión a D₂ (es decir, cuanto más lejos esté 5HT_{2A} de la izquierda de D₂), menor será la ocupación necesaria del receptor D, para un efecto antipsicótico, lo que explica

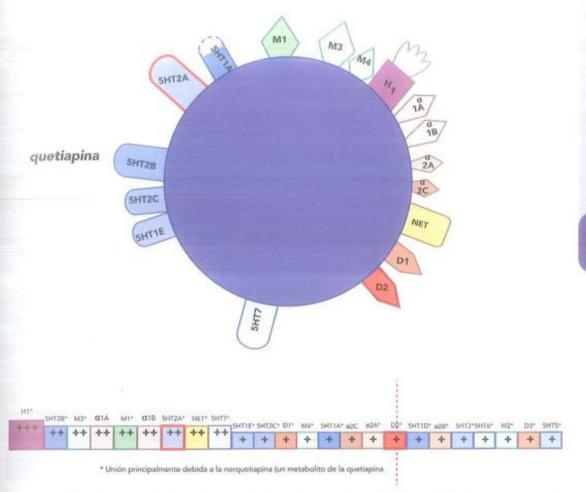


Figura 5-45 Perfil farmacológico y de unión de la quetiapina. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la quetiapina. En realidad, la quetiapina no tiene una unión especialmente potente a los receptores D_x. Las prominentes propiedades antagonistas H, de la quetiapina probablemente contribuyan a su capacidad para reforzar el sueño, lo que también contribuye a su capacidad de mejorar los trastornos del sueño en la depresión bipolar y unipolar así como en los trastornos de ansiedad. Sin embargo, esta propiedad también puede contribuir a la sedación diurna, especialmente cuando se combina con sus propiedades de antagonismo muscarinico M₁ y adrenérgico α₁. Norquetiapina, un metabolito de la quetiapina potencialmente importante puede contribuir a acciones adicionales sobre los receptores, tal como se indica en el perfil de unión con un asterisco. Las acciones agonistas parciales SHT_{1x}, la inhibición del transportador de noradrenalina (NAT) y las acciones antagonistas SHT_{xc}, α_x y SHT_y, pueden contribuir a las propiedades de mejora del humor así como de mejora cognitiva de la quetiapina. Sin embargo, las acciones antagonistas SHT_{xc} combinadas con el antagonismo H₁ pueden contribuir al aumento de peso. Las acciones de antagonista colinérgico pueden provocar efectos secundarios anticolinérgicos. Al igual que en los otros antipsicóticos atípicos comentados en este capítulo, las propiedades de unión varian mucho con la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

por qué los estudios muestran que los que tienen la mayor separación (a saber, lumateperona, quetiapina y clozapina) también tienen la ocupación D₃ más baja a dosis antipsicóticas, de hecho inferior al 60%. Tal vez toda esta discusión sea sólo una forma elegante de decir que los medicamentos para tratar la psicosis son todos iguales pero sus similitudes son diferentes.

Si lo que es igual en estos fármacos es la unión a D₂ y algún grado de unión a los receptores 5HT_{2A} o 5HT_{1A}, ahí es dónde acaban las similitudes. Estos diversos agentes

tienen muchisimas propiedades farmacológicas aparte de la unión a los receptores de dopamina y serotonina, y estas propiedades farmacológicas adicionales se muestran en las siguientes nueve figuras (Figuras 5-34 a 5-42). Las siete primeras permiten comparar visualmente los supuestos mecanismos antidepresivos mencionados anteriormente y que se discutirán en detalle en el Capítulo 7. Por ejemplo, las diversas propiedades de los receptores vinculadas a las acciones antidepresivas postuladas en las siguientes figuras:

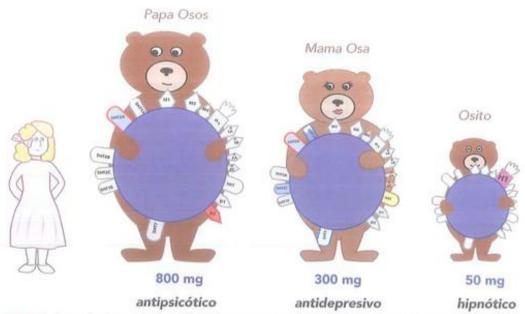


Figura 5-46 Perfil de unión de la quetíapina a diferentes dosis. Las propiedades de unión de la quetíapina varían dependiendo de la dosis empleada. A dosis antipsicóticas (es decir, hasta 800 mg/dia), la quetíapina tiene un perfil de unión relativamente amplio, con acciones sobre muchos receptores serotoninérgicos, muscarinicos, y α-adrenérgicos. El bloqueo del receptor de histamina 1 también está presente. A dosis antidepresivas (es decir, aproximadamente 300 mg/día), el perfil de unión de la quetíapina es más selectivo e incluye la inhibición de la recaptación de noradrenalina, el agonismo parcial de 5HT_{1,4}, y el antagonismo de 5HT_{2,7}, α₂, 5HT₂, γ 5HT₃, A dosis hipnótico-sedantes (es decir, 50 mg/día), la propiedad farmacológica más prominente de la quetíapina es el antagonismo de H₄.

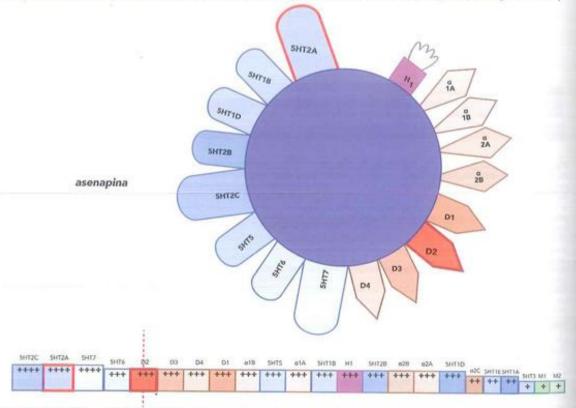


Figura 5-47 Perfil farmacológico y de unión de la asenapina. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la asenapina. La asenapina tiene un complejo perfil de unión, con unión potente en múltiples receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos α , y α , receptors así como H1. En particular, las propiedades de antagonista SHT $_{x}$ podrían contribuir a su eficacia para tratar el humor y los síntomas cognitivos, mientras que las propiedades de antagonista SHT $_{x}$ podrían contribuir a su eficacia sobre síntomas del humor, cognitivos y del sueño. Al igual que el resto de agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

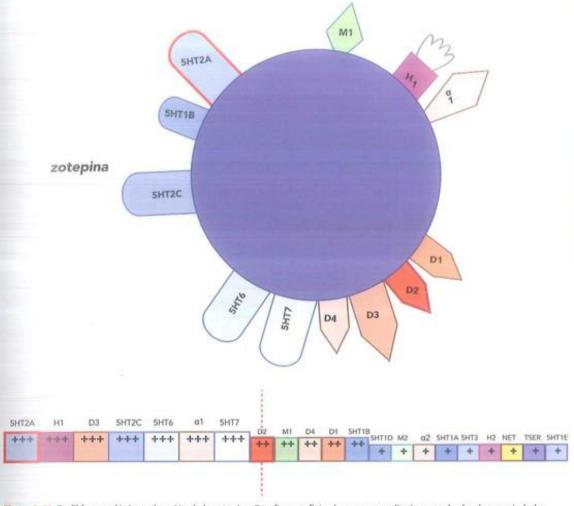


Figura 5-48 Perfil farmacológico y de unión de la zotepina. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la zotepina. Sus propiedades de antagonista 5HT_{2c} y H₁ pueden contribuir al aumento de peso; las propiedades de antagonista H₁ y adrenérgico α, pueden contribuir a sedación; y las propiedades de antagonista 5HT_{2c} y 5HT, sugieren una posible eficacia para los síntomas del humor. Al igual que en el resto de agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

Propiedades de bloqueo de la recaptación de monoaminas (Figura 5-34)

Antagonismo & (Figura 5-35)

Antagonismo parcial/agonismo parcial D, (Figura 5-36)

Antagonismo 5HT₂₀ (Figura 5-37)

Antagonismo de 5HT, (Figura 5-38)

Antagonismo de 5HT, y 5HT, (Figura 5-39)

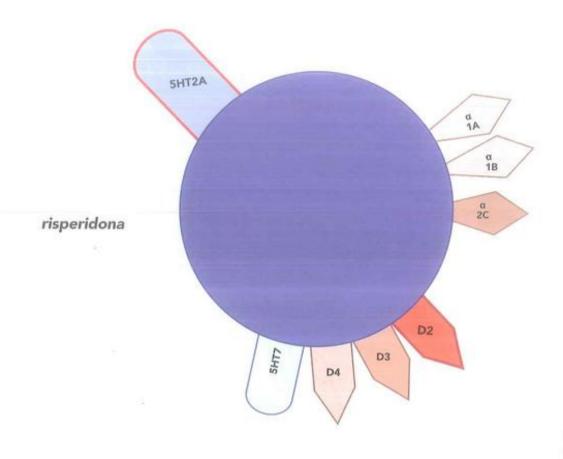
Antagonismo de 5HT_{IB/D} (Figura 5-40)

Asimismo, las distintas propiedades de unión de los receptores teóricamente relacionadas con los efectos secundarios se muestran en estas figuras:

Antihistamínico y anticolinérgico (Figura 5-41),

Antagonismo α, (Figura 5-42).

El objetivo de estas figuras que muestran todas estas propiedades de unión es poder ver las diferencias entre estos fármacos, así como las similitudes. Los agentes individuales tienen mecanismos bastante diferentes teóricamente vinculados a las acciones antidepresivas, lo que puede explicar por qué algunos están indicados para la depresión unipolar o bipolar y otros no; y también por qué algunos pacientes pueden responder a un fármaco de este grupo y otros no. Otra forma de ayudar al lector en esta hazaña de la elección a través de dos docenas de medicamentos complicados, y para hacerlo



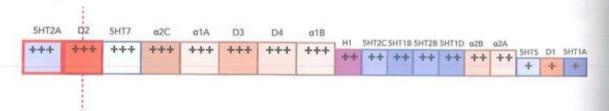


Figura 5-49 Perfil farmacológico y de unión de la risperidona. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la risperidona. Sus propiedades de antagonista Alfa-2 podrían contribuir a una eficacia en la depresión, pero esta puede disminuir por sus propiedades de antagonista α, simultáneas, lo que también puede contribuir a hipotensión ortostática y sedación. Como todos los agentes tratados en este capitulo, las propiedades de unión varian en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

más divertido, consiste en organizarlos en tres grupos peculiares:

las pinas (peens) muchas donas y una rona dos pips y un rip

Los componentes de cada uno de los tres grupos ya han sido organizados de esta manera en las Figuras 5-32 a 5-42 y ahora ofrecemos una breve descripción de cada agente individual en cada uno de estos tres grupos para intentar facilitar el aprendizaje y retención de sus características.

Las pinas

Clozapina

La clozapina (Figura 5-43) es ampliamente reconocida por su eficacia cuando otros fármacos para la psicosis fallan, por lo que es el "patrón oro" en cuanto a eficacia

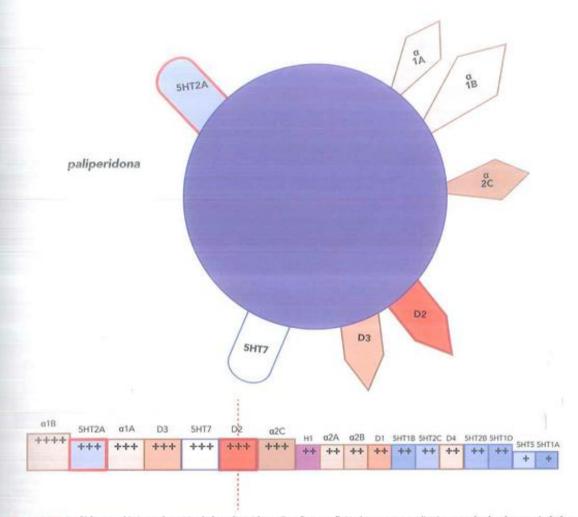
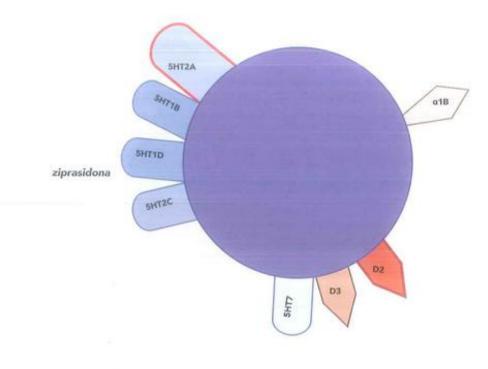


Figura 5-50 Perfil farmacológico y de unión de la paliperidona. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la paliperidona, el metabolito activo de risperidona. La paliperidona comparte muchas propiedades farmacológicas con la risperidona. Como en todos los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

en esquizofrenia. La clozapina es también el único antipsicótico que se ha documentado que reduce el riesgo de suicidio en la esquizofrenia y puede tener un nicho particular en el tratamiento de la agresividad y la violencia en los pacientes psicóticos. Se desconoce a qué propiedad farmacológica se debe esta eficacia mejorada de la clozapina, pero es poco probable que sea el antagonismo D₂, ya que a dosis terapéuticas la clozapina ocupa menos receptores D₂ que los otros fármacos que tratan la psicosis. Probablemente, funciona por un mecanismo desconocido pero que no implica D₂. Los pacientes tratados con clozapina pueden experimentar ocasionalmente un "despertar" (en el sentido de Oliver Sachs), caracterizado por un retorno a un nivel casi normal de nivel de funcionamiento cognitivo,

interpersonal y vocacional, y no sólo una mejora significativa de los síntomas positivos de la psicosis, aunque esto es, desafortunadamente, raro. El hecho de que puedan observarse despertares sin embargo, da esperanza a la posibilidad de un estado de bienestar en la esquizofrenia mediante una combinación adecuada de mecanismos farmacológicos.

En cuanto a los efectos secundarios, la clozapina provoca pocos síntomas motores, no parece causar discinesia tardía e incluso puede ser eficaz en el tratamiento de esta condición; además, tampoco eleva la prolactina. Esta es la buena noticia. La mala noticia es que la clozapina tiene algunos efectos secundarios únicos (Tabla 5-2), y la prescripción eficaz de clozapina implica la capacidad de manejar estos efectos



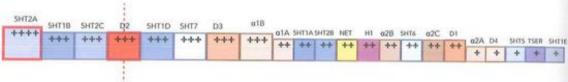


Figura 5-51 Perfil farmacológico y de unión de la ziprasidona. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la ziprasidona. Este compuesto no parece tener las acciones farmacológicas relacionadas con aumento de peso y un mayor riesgo cardiometabólico, como aumento de los niveles en plasma de triglicéridos en ayunas o aumento de la resistencia a la insulina. La ziprasidona tampoco tiene muchas de las propiedades farmacológicas relacionadas con sedación significativa. Como en todos los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

secundarios si surgen. Una complicación del tratamiento con clozapina que pone en peligro la vida y en ocasiones es mortal es la neutropenia, lo que requiere que los pacientes tengan un control de sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento.

La clozapina también presenta un mayor riesgo de convulsiones, especialmente a dosis altas (Tabla 5-2). Puede ser muy sedante, tiene un mayor riesgo de miocarditis y se asocia con aumento de peso y, posiblemente, el mayor riesgo cardiometabólico entre los fármacos para la psicosis. La clozapina también puede provocar una salivación excesiva, que puede mitigarse con un tratamiento pro-colinérgico o incluso con inyecciones de toxina botulínica localizada para los casos graves. Por lo tanto, la clozapina puede tener la mayor eficacia, pero también

el mayor número de efectos secundarios entre los antipsicóticos atípicos.

Tabla 5-2 Efectos secundarios de la clozapina que requieren una gestión experta

Neutropenia

Estreñimiento/ileo paralítico

Sedación, ortostatismo, taquicardia

Sialorrea

Convulsiones

Aumento de peso, dislipidemia, hiperglucemia

Miocarditis, cardiomiopatía, nefritis intersticial

DRESS (reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos), serositis

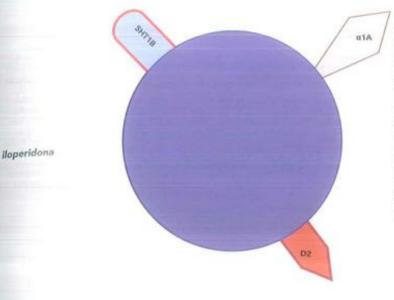
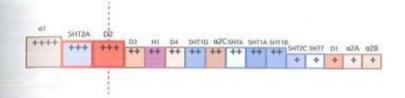


Figura 5-52 Perfil farmacológico y de unión de la iloperidona. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de la iloperidona. La iloperidona tiene uno de los perfiles de unión farmacológica más simples y se acerca a un antagonista de serotonina-dopamina (ASD), Sus otras propiedades farmacológicas prominentes se basan en su potente antagonismo α,, que podría ser responsable del riesgo de hipotensión ortostática, pero tambén podría contribuir a su bajo riesgo de SEP. Al igual que los otros agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.



Debido a estos riesgos de efectos secundarios, la clozapina no se considera un tratamiento de primera línea, pero se utiliza cuando otros antipsicóticos fallan. Los mecanismos de la clozapina para causar neutropenia y miocarditis se desconocen por completo; el aumento de peso puede estar parcialmente relacionado con su potente bloqueo de los receptores de histamina H, y 5HT, (Figura 5-43). La sedación está probablemente relacionada con un potente antagonismo de los receptores muscarínicos M,, H, y α,-adrenérgicos (Figuras 5-8, 5-14 y 5-43). El bloqueo muscarínico profundo también puede causar una salivación excesiva, especialmente a dosis elevadas, así como estreñimiento grave que puede conducir a la obstrucción intestinal, especialmente si se administra de forma concomitante con otros agentes anticolinérgicos, como benztropina, u otros fármacos para psicosis con potentes propiedades anticolinérgicas, como clorpromazina.

Debido a estos efectos secundarios y a la molestia de los hemogramas, el uso de la clozapina es limitado en la práctica clínica, y probablemente demasiado dado el número de pacientes con respuestas inadecuadas a los otros fármacos para la psicosis. Para reducir un obstáculo logístico y pragmático del uso de la clozapina, ahora se cuenta con un sistema de monitorización sanguínea en el centro de salud, con un pinchazo en el dedo en lugar de una extracción de sangre, pudiéndose realizar un análisis local en lugar de enviarlo a un laboratorio lejano.

Es importante no perder el arte de cómo prescribir y para quién, y cómo aliviar y gestionar los efectos secundarios, ya que la clozapina sigue siendo una potente y desgraciadamente infrautilizada intervención terapéutica para muchos pacientes. La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos del fármaco puede ser de gran ayuda para encontrar la dosis adecuada de clozapina. Este fármaco específico constituye todo un tema en sí mismo y, por ello, el autor ha coescrito un manual sobre cómo utilizar la clozapina que el lector puede consultar para conocer más detalles (Meyer y Stahl, The Clozapine Handbook).

Olanzapina

La olanzapina (Figura 5-44) es un antagonista de los receptores 5HT_{2A} y D₂, y aunque no ha demostrado ser tan eficaz como la clozapina para la psicosis, se considera ampliamente (por experiencia clínica más que por los ensayos clínicos definitivos) como el siguiente agente más eficaz, con al menos un poco más de eficacia que los demás

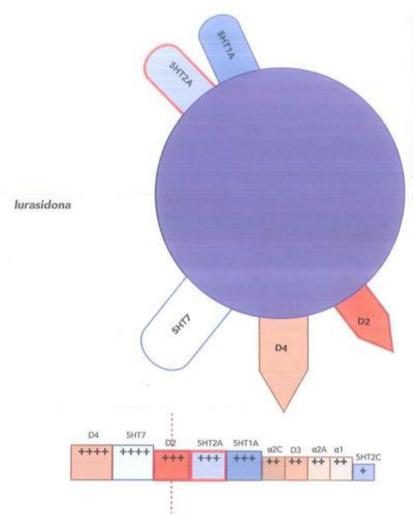


Figura 5-53 Perfil farmacológico y de unión de la lurasidona. Esta figura representa el consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades de unión de la lurasidona. La lurasidona tiene un perfil farmacológico relativamente simple. Se une con más potencia al receptor D., cuyos efectos aún no se comprenden bien y al receptor 5HT,, lo que podría contribuir a su eficacia sobre el humor, sintomas cognitivos y sueño. Al igual que en el resto de agentes presentados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

de esta clase, excepto la clozapina. También tiene un mayor riesgo de efectos secundarios metabólicos. La olanzapina tiende a utilizarse en dosis más altas que las originalmente estudiadas y aprobadas para su comercialización, especialmente cuando se guía por los niveles plasmáticos del fármaco, ya que el uso clínico sugiere que las dosis más altas pueden tener una mayor eficacia, especialmente en pacientes que no han respondido a otros medicamentos para la psicosis o a la olanzapina a dosis más bajas.

La olanzapina está aprobada para la esquizofrenia y para mantener la respuesta en la esquizofrenia (a partir de los 13 años) para la agitación asociada a la esquizofrenia o a la manía bipolar (intramuscular), manía bipolar aguda/manía bipolar aguda/manía mixta y mantenimiento (a partir de 13 años), y en combinación con fluoxetina para la depresión bipolar y para la depresión unipolar resistente al tratamiento

(en EE.UU.). Tal vez las propiedades antagonistas 5HT xx con propiedades antagonistas oz, más débiles (véanse las Figuras 5-35 y 5-37 y también la Figura 5-44), especialmente cuando se combinan con las propiedades antagonistas 5HT x del antidepresivo fluoxetina (véase el Capítulo 7 sobre los tratamientos de los trastornos del humor), pueden explicar algunos aspectos de la olanzapina en la depresión unipolar y bipolar. La olanzapina está disponible como comprimido oral desintegrable, como inyección intramuscular aguda y como depot intramuscular de acción prolongada de 4 semanas. Existe una formulación inhalada para uso rápido en fase de desarrollo clínico. Como ya se ha mencionado, la olanzapina también se encuentra en la última fase de las pruebas clínicas con el antagonista μ-opioide samidorfano para mitigar el aumento de peso y las alteraciones metabólicas.

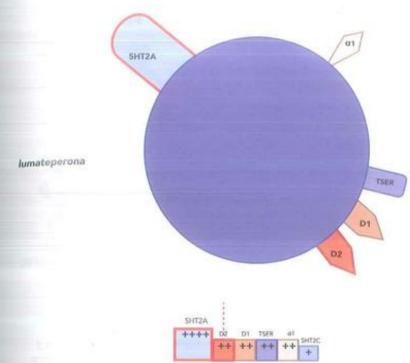


Figura 5-54 Perfil farmacológico y de unión de la lumateperona. Esta figura representa el consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades de unión de la lumateperona. La lumateperona tiene una afinidad muy alta al receptor 5HT, y una afinidad moderada a los receptores D., D., y a., También tiene una afinidad moderada al transportador de serotonina. Al igual que en el resto de agentes presentados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

Quetiapina

La quetiapina (Figura 5-45) es un antagonista de los receptores de serotonina 5HT_{2A} y los receptores de dopamina D., pero tiene varias propiedades farmacológicas diferenciadoras, especialmente a diferentes dosis. Las acciones farmacológicas netas de la quetiapina se deben en realidad a las acciones farmacológicas combinadas, no sólo de la propia quetispina sino también de su metabolito activo, la norquetiapina (la Figura 5-45 suma las acciones netas de quetiapina y norquetiapina). La norquetiapina tiene propiedades farmacológicas únicas en comparación con la quetiapina, especialmente la inhibición del transportador de noradrenalina (NAT) (es decir, la inhibición de la recaptación de noradrenalina) (Figura 5-34), pero también, combinada con el fármaco principal quetiapina, tiene antagonismo 5HT, (Figura 5-39), 5HT, (Figura 5-37) y α, (Figura 5-35) y un agonista parcial de 5HT, (Figura 5-33), todo lo cual puede contribuir al perfil clínico general de la quetiapina, especialmente a sus sólidos efectos antidepresivos. Así pues, la quetiapina tiene un conjunto muy complejo de propiedades de unión a muchos receptores de neurotransmisores, muchos con mayor potencia que el receptor D,, y esto puede explicar por qué este fármaco parece ser mucho más que un simple medicamento para la psicosis. De hecho, al

igual que los demás agentes de esta clase, la quetiapina se prescribe mucho más a menudo para indicaciones distintas a la psicosis, frecuentemente como hipnótico para el insomnio, como medicamento para la depresión, para la ansiedad, para la psicosis en la enfermedad de Parkinson, o como complemento para psicosis con otros fármacos 5HT, 5HT, 4/D,

¿Diferente fármaco a dosis diferentes?

El cuento de la dosificación de quetiapina sigue el relato de Ricitos de oro y los tres ositos (Figura 5-46). Para psicosis, la quetiapina es un Papá oso de 800 mg. Para depresión, la quetiapina es una Mamá osa de 300 mg. Para insomnio, quetiapina es el Osito de 50 mg. Empezando por el Osito, solo son relevantes las propiedades de unión más potentes de la quetiapina, en el extremo izquierdo de la franja de la parte inferior de la Figura 5-45, especialmente las propiedades antihistamínicas H, (véase también Figura 5-41). Las dosis correspondientes al Osito, no están aprobadas para uso como hipnótico y esta puede resultar una opción con riesgos metabólicos; por eso no se considera como opción de primera línea para el sueño. A esta dosis, hipotéticamente la cantidad de receptores 5HT, o NAT bloqueados para la eficacia antidepresiva es insuficiente; también es insuficiente la ocupación de los receptores D, para la eficacia antipsicótica.

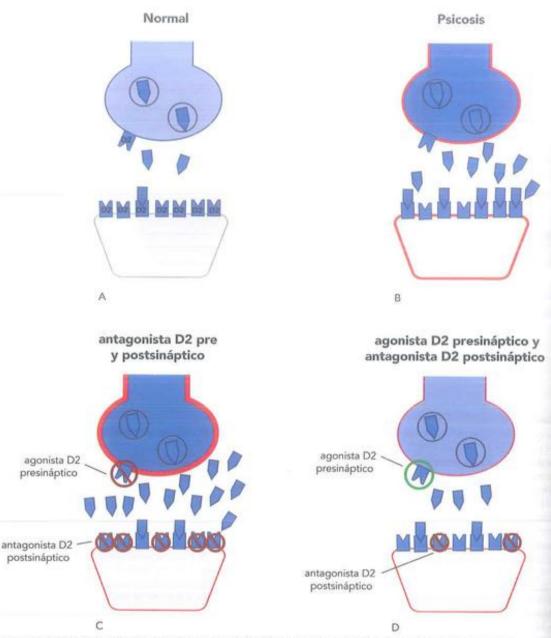


Figura 5-55 Unión de receptores de dopamina 2 pre y postsinápticos. (A) Los receptores D₂ están presentes tanto pre como postsinápticamente; la unión de la dopamina a estos receptores es inhibitoria. (B) En la psicosis, hay una elevación de la sintesis y la liberación de dopamina, lo que conduce a estimulación excesiva de los receptores D₂ postsinápticos. (C) La mayoria de los antagonistas D₂ bloquean tanto los receptores D₂ pre como postsinápticos. El bloqueo de los receptores D₂ presinápticos desinhibe la liberación de dopamina presináptica, lo que aumenta aún más la liberación de dopamina. El bloqueo total de los receptores D₂ postsinápticos, sin embargo, puede contrarrestar el efecto del bloqueo D₂ presináptico. (D) La lumateperona es inusual entre los antagonistas D₂ en el sentido de que parece ser un antagonista de los receptores D₂ postsinápticos. Esto significa que sería necesario un menor antagonismo D₂ postsináptico para lograr un efecto antipsicótico, ya que la liberación de dopamina ya está disminuida.

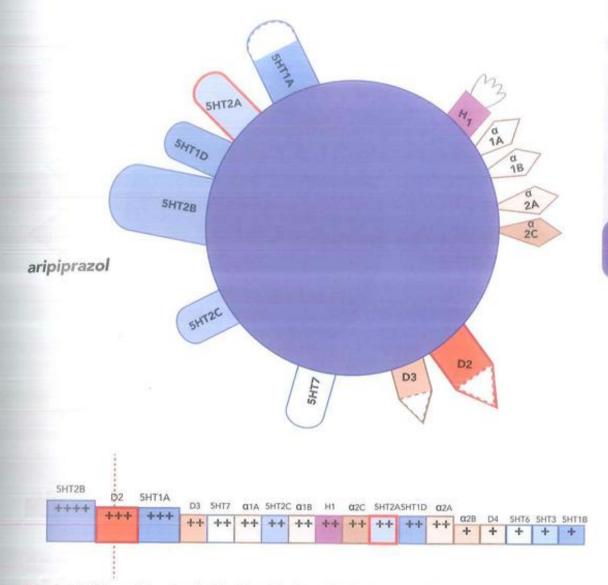


Figura 5-56 Perfil farmacológico y de unión del aripiprazol. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión del aripiprazol. El aripiprazol es un agonista parcial en los receptores D₂ más que un antagonista. Otras importantes propiedades farmacológicas que podrían contribuir a su perfil clínico incluyen acciones de antagonista 5HT_{2A}, agonista parcial de 5HT_{1A} y acciones antagonistas 5HT_{2A}, podrían contribuir a su perfil clínico incluyen acciones de antagonista 5HT_{2A}, agonista parcial de 5HT_{1A}, y acciones antagonistas 5HT₂, podría parcial de 5HT₂, y acciones antagonistas 5HT₂, el aripiprazol carece o tiene una débil potencia de unión en receptores normalmente relacionados con sedación significativa. El aripiprazol también parece carecer de las acciones árramacológicas relacionadas con aumento de peso y mayor riesgo cardiometabólico, como aumento de los niveles en plasma de triglicéridos en ayunas o aumento de resistencia a la insulina. Al igual que en el resto de agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

Mamá Osa en el rango de 300 mg tiene sólidos efectos antidepresivos en la depresión al combinar varios mecanismos ya explicados simultáneamente. Por lo tanto, la combinación de estos mecanismos antidepresivos aumentaría la liberación de dopamina y noradrenalina (mediante la inhibición de la recaptación

de noradrenalina, agonismo parcial de 5HT_{1A} y 5HT_{2A}, α₂ y 5HT_{2C}) y la liberación de serotonina (mediante el antagonismo de 5HT₂) (véase el Capítulo 7 para explicación e ilustraciones de todos estos mecanismos antidepresivos). Especialmente cuando se combinan con inhibidores selectivos de la recaptación de

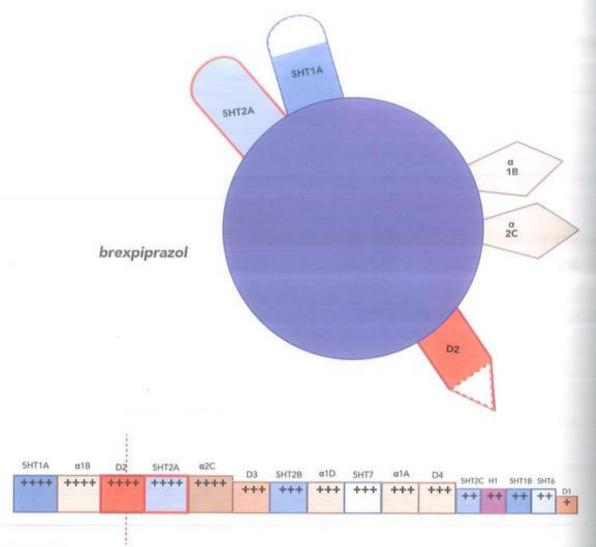


Figura 5-57 Perfil farmacológico y de unión de brexpiprazol. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión de brexpiprazol. El brexpiprazol es un agonista parcial de los receptores D_2 más que antagonista y también se une potentemente a SHT_{2A} , SHT_{1A} , y q. El brexpiprazol parece carecer de acciones en receptores normalmente relacionados con sedación, aumento de peso y mayor riesgo cardiometabólico significativos, aunque es demasiado pronto para evaluar el perfil clínico de esta medicación. Al igual que en el resto de agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida según la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

serotonina (ISRS)/inhibidores de la recaptación de serotonina noradrenalina (IRSN) habría acciones monoaminérgicas triples al aumentar la serotonina, la noradrenalina y la dopamina al tiempo que se tratan los síntomas del insomnio y ansiedad por la acción antihistamínica (Figura 5-45). La quetiapina está aprobada (en EE.UU.) tanto para la depresión bipolar como para aumentar el efecto de los ISRS/IRSN en la depresión unipolar que no responden suficientemente a estos fármacos.

Por último, Papá Oso representa 800 mg de quetiapina, lo que satura completamente los receptores de histamina H₁ y 5HT₂₁ continuamente en ambos casos, pero tiene una ocupación más inconsistente por encima del 60% para los receptores D₂, especialmente entre dosis. La quetiapina está aprobada tanto para la esquizofrenia/mantenimiento de la esquizofrenia (a partir de los 13 años) y para la manía/manía mixta y el mantenimiento (a partir de los 10 años). La farmacología de la quetiapina sugiere que se utiliza más a menudo en la depresión y el insomnio que

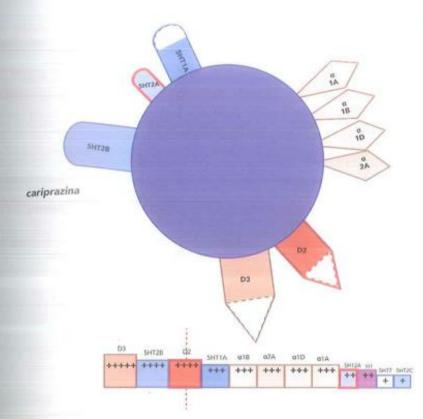


Figura 5-58 Perfil farmacológico y de unión de la cariprazina. Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la cariprazina. La cariprazina tiene potentes acciones sobre los receptores D₂, SHT₂₀, D₂ y SHT_{1A}, con relativa menor afinidad a SHT_{2A} y H₂. En realidad tiene mayor afinidad al receptor D₃ que la dopamina. Al igual que en el resto de los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

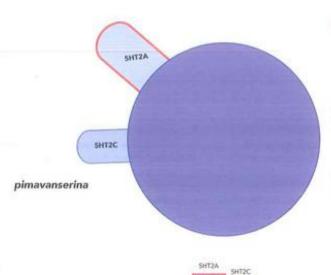


Figura 5-59 Perfil farmacológico y de unión de la pimavanserina. Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la pimavanserina. La pimavanserina es el único fármaco conocido con eficacia antipsicótica probada que no se une a los receptores D₂. En cambio, tiene un potente antagonismo 5HT_{2A} (a veces llamado agonismo inverso) con una acción antagonista 5HT, menor. Al igual que en el resto de los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

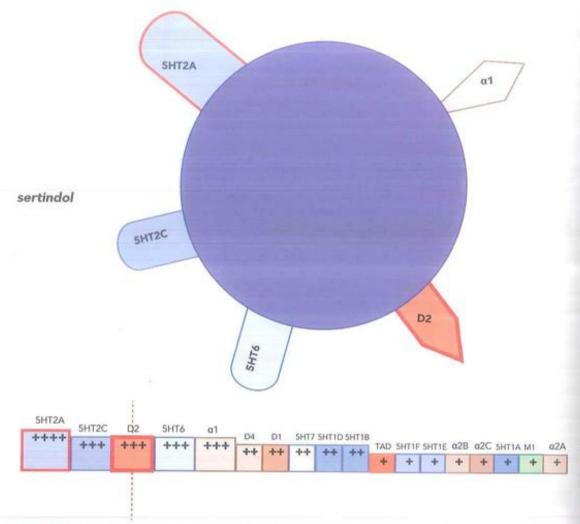


Figura 5-60 Perfil farmacológico y de unión del sertindol. Esta figura refleja el consenso cualitativo actual sobre las propiedades de unión del sertindol. Sus potentes acciones antagonistas sobre los receptores α, podrían contribuir a algunos de los efectos secundarios del sertindol. Al igual que en todos los antipsicóticos tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con las distintas técnicas y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

en psicosis. La quetiapina no causa prácticamente ningún efecto secundario motor ni elevaciones de prolactina. Sin embargo, presenta un riesgo moderado de aumento de peso y alteraciones metabólicas.

Asenapina

La asenapina (Figura 5-47) tiene una estructura química relacionada con el antidepresivo mirtazapina y comparte varias de las propiedades de unión farmacológica de la mirtazapina, especialmente el antagonismo ${\rm 5HT_{2A}}$, ${\rm 5HT_{2C}}$, ${\rm H_1}$ y ${\rm \alpha_2}$, además de muchas otras propiedades que la mirtazapina no tiene, especialmente el antagonismo ${\rm D_2}$, así como las acciones sobre muchos subtipos adicionales

de receptores de serotonina (Figura 5-47). Esto sugiere que la asenapina tendría acciones antidepresivas, pero sólo se han demostrado acciones antipsicóticas/ antimaníacas. La asenapina es inusual en cuanto a que se administra como formulación sublingual, ya que no se absorbe si se ingiere. La superficie de la cavidad oral para la absorción oral limita el tamaño de la dosis, por lo que la asenapina se toma generalmente dos veces al día a pesar de su prolongada vida media.

Dado que la asenapina se absorbe rápidamente por vía sublingual, alcanzando rápidos niveles máximos del fármaco, a diferencia de otras formulaciones que simplemente se disuelven rápidamente en la boca pero

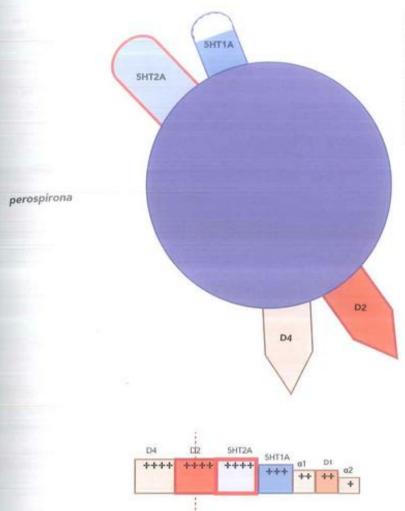


Figura 5-61 Perfil farmacológico y de unión de la perospirona. Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la perospirona. Las acciones de agonista parcial SHT_{IA} podrían contribuir a su eficacia para sintomas del humor y cognitivos. Al igual que en todos los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varían en gran medida con la técnica y de un laboratorio otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

son seguidas de una absorción retardada (por ejemplo, los preparados de olanzapina de disolución oral

de olanzapina), la asenapina puede utilizarse como antipsicótico oral de acción rápida PRN (según necesidad) como complemento o top up para algunos pacientes sin recurrir a la inyección. Un efecto secundario de la administración sublingual en algunos pacientes es la hipoestesia oral; además, los pacientes no pueden comer ni beber durante los 10 minutos siguientes a la administración sublingual para evitar que el fármaco pase al estómago, donde no se absorbe. La asenapina puede ser sedante, especialmente en la primera dosis, y tiene una propensión moderada al aumento de peso, alteraciones metabólicas o efectos secundarios motores. Está aprobado

para la esquizofrenia/mantenimiento en adultos y en EE.UU. para la manía bipolar (a partir de los 10 años). También está disponible en una formulación transdérmica.

Zotepina

La zotepina (Figura 5-48) está disponible en Japón y Europa pero no en Estados Unidos. La zotepina tiene propiedades de antagonista 5HT_{2A} y D₂, y no es tan popular como otros fármacos para la psicosis porque tiene que administrarse tres veces al día. Puede haber un riesgo elevado de convulsiones. La zotepina es un antagonista de 5HT_{2C}, α₁ y 5HT₂, y agonista parcial débil de los receptores 5HT_{1A}, así como un débil inhibídor de la recaptación de noradrenalina (NAT), sugiriendo

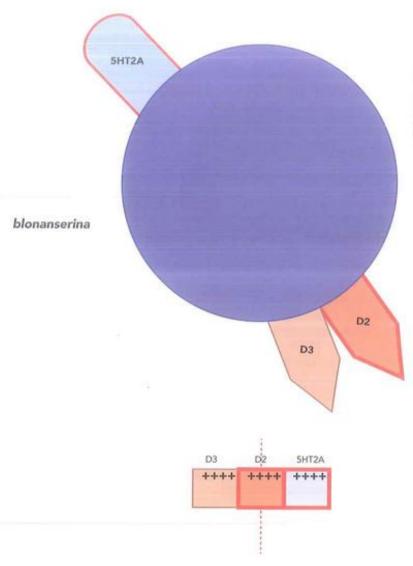


Figura 5-62 Perfil farmacológico y de unión de la blonanserina. Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la blonanserina. La blonanserina tiene una alta afinidad a los receptores D₃, de hecho mayor que la propia dopamina. Al igual que en todos los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con la técnica y de un laboratorio otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

potenciales efectos antidepresivos que no han sido bien establecidos aún en los ensayos clínicos.

Muchas Donas y una Rona

Risperidona

La risperidona (Figura 5-49) es la "dona" original y tiene una estructura química y perfil diferente a las pinas (comparar pinas y donas en la Figura 5-32). La risperidona ha favorecido usos en esquizofrenia/mantenimiento (a partir de los 13 años) y manía bipolar/mantenimiento (a partir de los 10 años). Algunos prefieren este agente para niños y adolescentes en particular, ya que también está aprobado para el tratamiento de la irritabilidad asociada al trastorno autista, que incluye síntomas de agresividad

hacia los demás, autolesiones deliberadas, rabietas y cambios de humor rápidos (5-16 años). La risperidona en dosis bajas se utiliza ocasionalmente "fuera de ficha" para el controvertido (por una advertencia de seguridad de "recuadro negro") tratamiento de la agitación y la psicosis asociadas a la demencia. Esta práctica puede ir descendiendo a medida que se aprueban otros fármacos en fase de desarrollo para esta indicación. La risperidona está disponible en fórmulas inyectables en depot a largo plazo que duran 2 ó 4 semanas y puede ser útil para controlar los niveles plasmáticos de la risperidona y su metabolito activo, la paliperidona, especialmente para guiar la dosificación de los pacientes que reciben inyecciones de fármacos depot a largo plazo y que

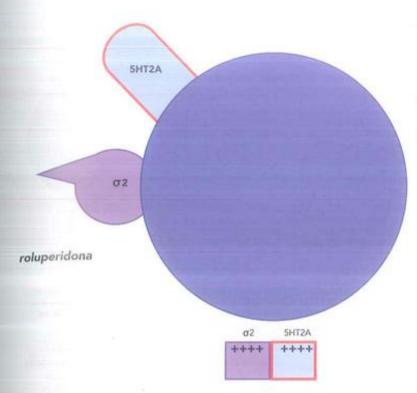


Figura 5-63 Perfil farmacológico y de unión de la roluperidona. Esta figura representa el consenso cualitativo sobre las propiedades de unión de la roluperidona. Aunque todavia en fase de ensayo clínico, la roluperidona es un antagonista 5HT_{2x} con antagonismo o₂ adicional. Al igual que en todos los agentes tratados en este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con la técnica y de un laboratorio otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

son resistentes al tratamiento. También existe una formulación de la risperidona en comprimidos orales desintegrables y en líquido.

Aunque la risperidona tiene unos efectos secundarios motores más o menos reducidos con dosis menores, eleva los niveles de prolactina incluso a dosis bajas. La risperidona tiene un moderado riesgo de aumento de peso y dislipidemia. El aumento de peso puede ser un problema especialmente en los niños.

Paliperidona

La paliperidona, el metabolito activo de la risperidona, es también conocido como 9-hidroxi-risperidona y, al igual que la risperidona presenta antagonismo de los receptores 5HT₂₄ y D₂ (Figura 5-50). Sin embargo, hay una diferencia farmacocinética entre la risperidona y la paliperidona: a diferencia de la risperidona, la paliperidona no se metaboliza hepáticamente, sino que su eliminación se basa en la excreción urinaria y por lo que tiene pocas interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos. Otra diferencia farmacocinética es que la forma oral de paliperidona se suministra en una formulación de liberación prolongada, mientras que la risperidona no. Esto cambia algunas de las características clínicas de la paliperidona respecto a la risperidona, un hecho que no siempre ha sido bien reconocido y que puede llevar a una infradosificación de la paliperidona

oral. La liberación oral prolongada significa que la paliperidona sólo necesita administrarse una vez al día, mientras que la risperidona, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, y especialmente en niños o ancianos, puede ser necesario administrarla dos veces al día para evitar la sedación y el ortostatismo. Los efectos secundarios de la risperidona pueden estar relacionados en parte con la rápida velocidad de absorción y las dosis máximas más elevadas con una mayor fluctuación del nivel del fármaco que lleva a una menor duración de la acción, propiedades que se eliminan con la formulación de liberación controlada de la paliperidona.

A pesar de la similitud de las características de unión al receptor de paliperidona y risperidona, la paliperidona tiende a ser más tolerable, con menos sedación, menos ortostatismo y menos efectos secundarios motores, aunque esto se basa en la experiencia clínica anecdótica y no en estudios clínicos comparativos. La paliperidona presenta un riesgo moderado de aumento de peso y problemas metabólicos. La paliperidona está aprobada específicamente para la esquizofrenia/mantenimiento (a partir de los 12 años). La principal ventaja de la paliperidona sobre la risperidona es que el inyectable de acción prolongada de la paliperidona es más fácil de cargar, más fácil de dosificar y tiene una formulación de 1 mes y 3 meses; se están realizando estudios para una formulación de 6 meses. Puede ser útil monitorizar los

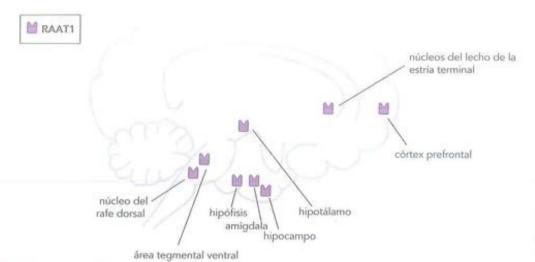


Figura 5-64 Localización del receptor asociado a aminas traza tipo 1 (RAAT1). Un nuevo mecanismo potencial de acción antipsicótica es el agonismo del receptor asociado a aminas traza tipo 1 (RAAT1). El RAAT1 se expresa ampliamente en todo el cerebro, incluso en los centros del tallo cerebral de las monoaminas (núcleo del rafe dorsal, área tegmental ventral) y en las áreas de proyección de las monoaminas.

niveles plasmáticos del fármaco para guiar la dosificación, especialmente en el caso de los pacientes que reciben inyecciones depot a largo plazo y que son resistentes al tratamiento.

Ziprasidona

La ziprasidona (Figura 5-51) es un antagonista de SHT_{2A}/D₂ cuya principal característica diferenciadora es que tiene poca o ninguna propensión al aumento de peso o alteraciones metabólicas. Sin embargo, es de acción corta, requiere más de una dosis al día y debe tomarse con alimentos. Las preocupaciones anteriores de la prolongación peligrosa del QTc por la ziprasidona parecen ser exageradas. A diferencia de la iloperidona, la zotepina, sertindol y amisulprida, la ziprasidona no causa prolongación del QTc dependiente de la dosis, y pocos fármacos tienen el potencial de aumentar los niveles plasmáticos de ziprasidona. La ziprasidona tiene una formulación de dosificación intramuscular para uso rápido en casos urgentes. Está aprobada en esquizofrenia/mantenimiento y en manía bipolar/mantenimiento.

lloperidona

La iloperidona (Figura 5-52) también tiene propiedades de antagonista $5HT_{2x}/D_2$. Sus propiedades clínicas más distintivas incluyen un nivel muy bajo de efectos secundarios motores, bajo nivel de dislipidemia y un nivel moderado de aumento de peso asociado a su uso. Su propiedad farmacológica más exclusiva es su potente antagonismo α_1 (Figura 5-52). Como se ha comentado anteriormente en este capítulo, el antagonismo α_1 se relacionada generalmente con la posibilidad de hipotensión

ortostática y sedación, especialmente si se dosifica rápidamente. Aunque la iloperidona tiene una vida media de 18 a 33 horas que teóricamente permite una dosis diaria, generalmente se dosifica dos veces al día y a lo largo de varios días para evitar la ortostasis y la sedación. La dosificación lenta puede retrasar el inicio de los efectos antipsicóticos, por lo que la iloperidona se utiliza a menudo como agente de cambio en situaciones no urgentes. Está aprobada en EE.UU. para esquizofrenia/mantenimiento.

Lurasidona

La lurasidona es un antagonista 5HT, /D, (Figura 5-53) aprobado para su uso en la esquizofrenia y mucho más popular para su uso en la depresión bipolar. Este compuesto presenta una alta afinidad tanto a los receptores 5HT, (Figura 5-39) y los receptores 5HT, (Figura 5-32), como una afinidad moderada a los receptores 5HT, (Figura 5-33) y α, (Figura 5-35); en cambio, tiene una afinidad mínima a los receptores histamínicos H, y colinérgicos M, (Figura 5-41), propiedades que pueden explicar en parte el perfil antidepresivo de la lurasidona, con bajo riesgo de aumento de peso o disfunción metabólica. El riesgo de efectos secundarios motores o de sedación se reduce si la lurasidona se dosifica por la noche. Debido quizás al sinergismo entre las diversas propiedades antidepresivas potenciales acompañadas de una buena tolerabilidad, especialmente la falta de peso, es un agente muy eficaz para la depresión bipolar (a partir de los 10 años) y uno de los agentes preferidos para este uso en los países en los que está aprobado, como es Estados Unidos. La lurasidona está

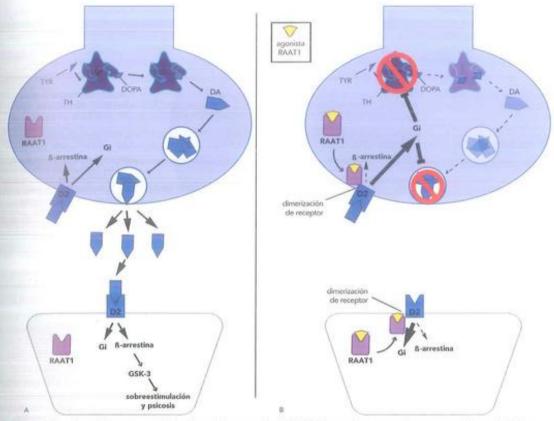


Figura 5-65 Agonismo del receptor asociado a las aminas traza tipo 1 (RAAT1). Las aminas traza se forman a partir de aminoácidos cuando el paso de la tirosina hidroxilasa (TYR) o el paso de la triptófano hidroxilasa (TH) se omite durante la producción de dopamina o serotonina, respectivamente. (A) La dopamina se produce y se empaqueta en vesículas sinápticas, y luego se libera en la sinapsis. La unión de la dopamina a los receptores D₂ pre y postsinápticos puede desencadenar la cascada de transducción de señales de la praeretina G (GI) inhibidora o la cascada de transducción de señales de la β-arrestina 2 conduce a la producción de glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3); una activación excesiva de GSK-3 puede estar asociada a la manía o la psicosis. (B) Cuando los receptores RAAT1 se unen a un agonista, se trasladan a la membrana sináptica y se acoplan a los receptores D₂ (heterodimerización). Esto hace que el receptor D₂ active la cascada de transducción de señales Gi en lugar de la cascada de la β-arrestina. Presinápticamente, la amplificación de la via Gi conduce a la inhibición de la sintesis y liberación de dopamina, lo que sería beneficioso en casos de psicosis. En el plano postsináptico, la amplificación de la via Gi puede conducir a la reducción de la producción de GSK-3.

aprobada en todo el mundo para la esquizofrenia/ mantenimiento (a partir de los 10 años) debido a su buena tolerabilidad, a menudo es el tratamiento preferido para los niños.

Un modulador del glutamato D-cicloserina combinado con lurasidona, llamado NRX101 (Cyclurad), combina antagonismo del sitio de la glicina del receptor NMDA (ver Figuras 4-21, 4-22, 4-26, 4-27) con lurasidona, para el tratamiento potencial de la ideación y la conducta suicida aguda, así como para la depresión bipolar, con resultados positivos iniciales.

Lumateperona

La lumateperona (Figura 5-54) es un antagonista de 5HT_{2A}/D₂ para la esquizofrenia. Tiene una afinidad muy elevada por el receptor 5HT_{2A} (Figura 5-32) y

una afinidad moderada a los receptores D., D. (Figura 5-54) y a, (Figura 5-42), y baja afinidad a los receptores de histamina H, (Figura 5-41). Inusualmente, la lumateperona también tiene una afinidad moderada al transportador de serotonina (Figura 5-34). Las primeras experiencias clínicas sugieren eficacia en la esquizofrenia sin necesidad de ajustar la dosis y una buena tolerabilidad en términos de poco o ningún aumento de peso de peso o alteraciones metabólicas. Dos puntos clave sobre su mecanismo de acción incluyen una amplia separación entre su antagonista 5HT2A y su antagonista D2, lo que tal vez explique su acción antipsicótica a dosis que tienen una ocupación relativamente baja de los receptores D,, y quizás también por qué hay pocos efectos secundarios de tipo D, (por ejemplo, poco o ningún parkinsonismo inducido por el fármaco o acatisia). La presencia de una

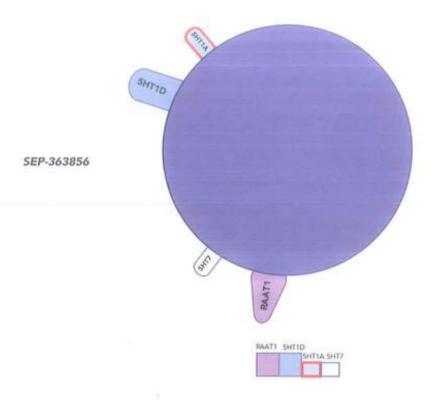
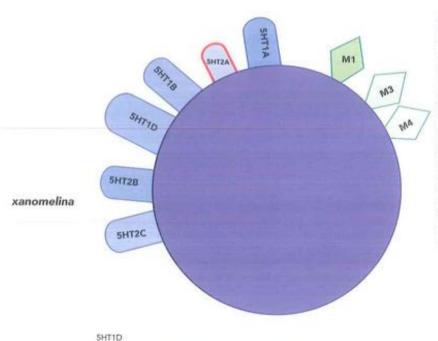


Figura 5-66 Perfil farmacológico y de unión del SEP-363856. Esta figura representa un consenso cualitativo del pensamiento actual sobre las propiedades del SEP-363856. Un nuevo mecanismo potencial de acción antipsicótica es el agonismo del receptor asociado a la amina traza tipo 1 (RAAT1). El SEP-363856 es un agonista de los receptores RAAT1 y también es un agonista de los receptores 5HT₁₀, 5HT₁₄, y 5HT₂. Al igual que en el resto de los agentes de este capítulo, las propiedades de unión varian en gran medida con la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.



SHT2C SHT1B SHT1A M1

++ ++

++ ++

SHT2A SHT7 M2

SHT4 SHT1E D3

M4 5HT2B M3

++ ++ ++

Figura 5-67 Perfil farmacológico y de unión de la xanomelina. Esta figura representa un consenso cualitativo del pensamiento sobre las propiedades de la xanomelina. La xanomelina se está estudiando por su potencial de uso en la psicosis debido a su agonismo en los receptores colinérgicos muscarínicos centrales; concretamente, los receptores M, y M,. La xanomelina también se une a múltiples subtipos de receptores de serotonina. Como ocurre con todos los agentes discutidos en este capítulo, las propiedades de unión varían mucho con la técnica y de un laboratorio a otro; son constantemente revisadas y actualizadas.

de

m

La

en

afinidad moderada a la inhibición de la recaptación de serotonina sugiere un potencial antidepresivo y, de hecho, los primeros estudios sobre la depresión bipolar muestran una eficacia prometedora.

Aunque todavía no se ha aclarado del todo, las pruebas preclínicas sugieren un nuevo mecanismo de acción de la lumateperona en los receptores D. Recordemos que los resultados TEP muestran una mayor sintesis y liberación de dopamina presináptica (Figuras 4-15 y 4-16; compárese también la Figura 5-55A v B). Los bloqueadores de dopamina 2 generalmente no discriminan entre los receptores D, presinápticos y los receptores D, postsinápticos (Figura 5-55C). Cuando estos bloqueadores D, son administrados, bloquean los receptores D, presinápticos, provocando la desinhibición de la liberación presináptica de dopamina, empeorando la situación. Aunque eso podría ser lo último que se quiere en el tratamiento de la esquizofrenia psicótica, la solución es bloquear tan completamente los receptores D. postsinápticos que esta liberación extra de dopamina no importe (Figura 5-55C). Sin embargo, en el caso de la lumateperona, las pruebas preclínicas sugieren que puede tener acciones agonistas presinápticas y acciones antagonistas postsinápticas, una combinación única de mecanismos. La forma en que esto puede ocurrir como acción potencialmente diferenciadora de otros fármacos bloqueadores de D, para la psicosis viene sugerida por los datos preclínicos que muestran acciones potencialmente únicas para reducir la síntesis de dopamina, ya sea por la tirosina hidroxilasa presináptica y la fosforilación de otras proteínas presinápticas o cambios en las corrientes iónicas mediadas por el glutamato (Figura 5-55D). Cualquiera que sea el mecanismo, si el agonismo presináptico D, es causado por la lumateperona en lugar del antagonismo presináptico característico de los otros fármacos de esta clase, la lumateperona desactivaría teóricamente la síntesis de dopamina presináptica para reducir el exceso de suministro de dopamina presente en las sinapsis dopaminérgicas presinápticas en la psicosis (Figura 5-55D). Esto significaría menos antagonismo D, postsináptico para obtener un efecto antipsicótico porque la liberación de dopamina ya está disminuida. Si se puede demostrar que la lumateperona tiene ese mecanismo de agonismo parcial presináptico de los receptores D,, combinado con su bien establecido antagonismo 5HT,, altamente potente, esto podría explicar por qué la lumateperona tiene una eficacia antipsicótica en esquizofrenia con bajas cantidades de antagonismo D, postsináptico comparado con la mayoría de los otros fármacos de esta clase (y bajas cantidades de efectos secundarios motores y metabólicos). Se necesitan más investigaciones para aclarar esta posible explicación. La lumateperona también se encuentra en fase de ensayos clínicos para la depresión bipolar.

Dos pips y un rip

Aripiprazol

El aripiprazol es el "pip" original y es un agonista parcial de D./5HT., (véase la Figura 5-56). Debido a su acción de agonista parcial D., el aripiprazol tiene relativamente pocos efectos secundarios motores, principalmente acatisia, y en realidad reduce la prolactina en lugar de elevarla. Sólo tiene una afinidad moderada a los receptores 5HT, (Figura 5-32), pero tiene mayor afinidad a los receptores 5HT, (Figura 5-33). El aripiprazol es eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia/mantenimiento (a partir de los 13 años) y también agitación (intramuscular) y manía bipolar/mantenimiento (a partir de los 10 años), y también está aprobado para su uso en varios otros grupos de niños y adolescentes, incluyendo la irritabilidad relacionada con el autismo (de 5 a 17 años) y el síndrome de Tourette (de 6 a 18 años). Está aprobado para el tratamiento complementario de los ISRS/IRSN para el trastorno depresivo mayor, siendo este, con mucho, su principal uso en la práctica clínica en Estados Unidos. No está aprobado para la depresión bipolar, pero se utiliza fuera de ficha. El funcionamiento del aripiprazol en la depresión comparado con el funcionamiento en la esquizofrenia es, por supuesto, desconocido, pero sus potentes propiedades de agonista parcial de 5HT. (Figura 5-33) y antagonista de 5HT, y 5HT, (Figuras 5-37 y 5-39) son explicaciones teóricas de sus posibles acciones antidepresivas, ya que éstas serían activas a las dosis bajas generalmente utilizadas para tratar la depresión. El aripiprazol carece de las propiedades farmacológicas normalmente asociadas a la a la sedación, a saber, propiedades colinérgicas muscarínicas y antagonistas de histamina H. (Figura 5-41), por lo que no suele ser sedante. Una de las principales características diferenciadoras del aripiprazol es que tiene, como la ziprasidona y la lurasidona, poca o ninguna propensión al aumento de peso, aunque este puede ser un problema para algunas personas, incluidos niños y adolescentes.

Hay una formulación de dosis intramuscular del aripiprazol para uso a corto plazo disponible en forma de comprimido oral bucodispersable y una formulación líquida. También un inyectable de acción prolongada de 4 semanas y otro de acción prolongada de 4 a 6 y a 8 semanas, este último con una inyección de carga el primer día que no requiere una carga oral continuada. Estas fórmulas son las opciones más utilizadas para asegurar el cumplimiento, especialmente en la psicosis de inicio temprano en la que el perfil de tolerabilidad favorable del aripiprazol puede ser particularmente bien recibido.

Brexpiprazol

El segundo "pip" es el brexpiprazol (Figura 5-57). Tal y como sugiere su nombre, el brexpiprazol está química y farmacológicamente relacionado con el aripiprazol. Sin embargo, difiere farmacológicamente del aripiprazol

en que tiene un antagonismo 5HT_{2A} más potente (Figura 5-32), agonismo parcial 5HT_{3A} (Figura 5-33), y antagonismo α, (Figura 5-42) en relación con su agonismo parcial D₂ (Figura 5-57) que el aripiprazol (Figura 5-56), lo que debería teóricamente reducir su propensión a causar efectos secundarios motores y acatisia. Hay algunos indicios de que puede haber una reducción de la acatisia con brexpiprazol en comparación con aripiprazol, pero esto no se ha demostrado en ensayos clínicos. Al igual que el aripiprazol, el brexpiprazol está aprobado para el tratamiento de la esquizofrenia, pero a diferencia del aripiprazol, no está indicado para el tratamiento de la manía bipolar aguda.

El brexpiprazol (Figura 5-57) tiene propiedades de agonista parcial 5HT, (Figura 5-33) y una potencia relativamente mayor para la unión a α, (Figura 5-42) y α, (Figura 5-35) que aripiprazol. Estas propiedades podrían teóricamente contribuir a la acción antidepresiva (mecanismos explicados e ilustrados en el Capítulo 7 sobre tratamientos para los trastornos del humor). En particular, la acción del alfa-1 podría teóricamente ayudar a explicar la eficacia que el brexpiprazol ha demostrado en algunas de sus posibles indicaciones novedosas. En concreto, el brexpiprazol se encuentra en la última fase de desarrollo clínico, con estudios positivos para el tratamiento de la agitación en la demencia (que se analiza con más detalle en el Capítulo 12 sobre demencia). También hay datos preliminares prometedores sobre el brexpiprazol cuando se combina con el ISRS sertralina para el tratamiento del TEPT.

Cariprazina

La cariprazina (Figura 5-58) es el "rip" de este grupo y es otro agonista parcial de D_J/5HT_{1,λ} aprobado para la esquizofrenia y también para la manía bipolar aguda. La cariprazina, con su potente agonista parcial 5HT_{1,λ} (Figura 5-33) a pesar de su menor antagonismo 5HT_{2,λ} (Figura 5-32) presenta una baja incidencia de parkinsonismo inducido por el fármaco, pero algo de acatisia, que puede reducirse mediante un ajuste de dosis lento. La cariprazina tiene dos metabolitos activos de larga duración con un potencial novedoso e interesante para su desarrollo como medicamento semanal o quincenal, o incluso mensual, que tarda más en alcanzar el estado estacionario, pero que presenta una menor reducción de los niveles plasmáticos del fármaco si se salta una dosis.

La cariprazina ha demostrado ser un agente muy eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la depresión bipolar en dosis bajas. Al igual que la lurasidona, que también está aprobada para la depresión bipolar, la cariprazina tiene una propensión muy baja al aumento de peso o alteraciones metabólicas. Al igual que otros fármacos de esta clase, la cariprazina tiene acciones tanto 5HT_{IA} como α, y α, lo que sugiere una eficacia antidepresiva, pero son las potentísimas acciones

agonistas parciales de D₃ que son quizás las características farmacológicas más distintívas y novedosas. El papel de los receptores D₃ está siendo dilucidado para los seres humanos, ya que los estudios preclínicos sugieren un potencial terapéutico del agonismo parcial D₃ para la cognición, el humor, las emociones y la recompensa/ abuso de sustancias, así como para los síntomas negativos. De hecho, la cariprazina ha demostrado ser superior al tratamiento con antagonistas D₂/5HT_{2A} para la mejora de los síntomas negativos en la esquizofrenia.

El mecanismo de acción del agonismo parcial D₃ se ilustra y explica con más detalle en el Capítulo 7 sobre tratamientos para los trastornos del humor. En resumen, la acción de los antagonistas/agonistas parciales de D₃ puede bloquear los principales receptores D₃ postsinápticos en las áreas límbicas para reducir la sobreactividad de la dopamina en el estriado emocional y los receptores somatodendríticos presinápticos D₃ en el área tegmental ventral/ mesostriatal/centro integrador para aumentar la liberación de dopamina en el córtex prefrontal y mejorar los síntomas negativos, afectivos y cognitivos. Por ello, los ensayos clínicos y la experiencia clínica sugieren una gran eficacia de la cariprazina en todo el espectro de trastornos del humor para todas las combinaciones de manía y depresión, como se ilustra y describe en el Capítulo 7.

Antagonista selectivo de 5HT_{2A}

Pimavanserina

La pimavanserina (Figura 5-59) es el único fármaco conocido con eficacia antipsicótica demostrada que no tiene acciones de antagonista/agonista parcial de D. Este agente tiene un potente antagonismo 5HT,, con acciones antagonistas 5HT, menores, a veces llamado agonismo inverso, como se explicó anteriormente en este capítulo y como se ilustra en la Figura 5-15. El papel, si acaso alguno, del antagonismo 5HT, en el tratamiento de la psicosis no está claro, pero las acciones de los antagonistas del 5HT, teóricamente mejoran la liberación de dopamina tanto en la depresión como en los síntomas negativos de la esquizofrenia. En efecto, la pimavanserina se está probando como agente potenciador de los ISRS/ IRSN, con algunos resultados preliminares positivos en el en el trastorno depresivo mayor, y como agente potenciador D₂/5HT₂₄/5HT₁₄ en los síntomas negativos de la esquizofrenia, también con resultados positivos en los primeros ensayos. Está aprobado para el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson y en la última fase de ensayos para la psicosis en la demencia.

Los otros

Sertindol

El sertindol (Figura 5-60) es un antagonista de los receptores 5HT_{2x}/D₂, aprobado originalmente en algunos países europeos, y luego se retiró para realizar

más pruebas de su seguridad cardíaca y del potencial de prolongación del QTc, y luego fue reintroducido en algunos países como agente de segunda línea. Puede ser útil para algunos pacientes en los que otros antipsicóticos han fracasado, y que pueden tener un estrecho seguimiento de su estado cardíaco y de las interacciones farmacológicas.

Perospirona

La perospirona (Figura 5-61) es otro antagonista de los receptores 5HT_{2A} y D, disponible en Asia para tratar la esquizofrenia. Las acciones de agonista parcial 5HT_{1A} pueden contribuir a su eficacia y/o tolerabilidad. Su capacidad para causar aumento de peso, dislipidemia, resistencia a la insulina y diabetes no están bien investigada. Generalmente se administra tres veces al día, con más experiencia en el tratamiento de la esquizofrenia que en el tratamiento de la manía.

Blonanserina

La blonanserina (Figura 5-62) es también un antagonista de 5HT_{2n}/D₃, disponible en Asia para tratar la esquizofrenia, y se administra dos veces al día. La blonanserina tiene la propiedad única de propiedad de una mayor afinidad al receptor D₃ que la de la dopamina (como la cariprazina), lo que sugiere una posible utilidad para los síntomas negativos de la esquizofrenia y para la depresión bipolar, pero todavía aún no está bien estudiado en estas indicaciones.

FUTUROS TRATAMIENTOS PARA LA ESQUIZOFRENIA

Roluperidona (MIN-101)

La roluperidona (Figura 5-63) es un antagonista $5HT_{2A}$ con acciones adicionales de antagonista σ_2 , por lo que se está estudiando para la esquizofrenia. Los primeros estudios sugieren una posible eficacia para síntomas negativos, y los ensayos están en curso.

Antagonistas D,

Además de la cariprazina y la blonanserina (ambas con propiedades antagonistas/agonistas parciales D, muy potentes) hay otros antagonistas/agonistas parciales D, en ensayos clínicos. Uno de ellos es el F17464, que tiene mayor selectividad para D, que para los receptores D, o 5HT, y que ha demostrado su eficacia en la esquizofrenia en los primeros estudios.

Agonistas de los receptores de aminas traza y SEP-363856

Un nuevo y emocionante mecanismo potencial de acción antipsicótica es el agonismo de las aminas traza, que actúa específicamente en el receptor de aminas traza tipo 1 (RAAT1). ¿Qué es una amina traza y por

qué la acción sobre sus receptores tiene una acción antipsicótica? Existen cinco aminas traza principales en los seres humanos y seis receptores humanos asociados a las aminas traza, pero el receptor más importante es el RAAT1 (Tabla 5-3), Las aminas traza se forman a partir de aminoácidos cuando se omite el paso de la tirosina hidroxilasa (ver Figura 4-2) o cuando se omite el paso de la triptófano hidroxilasa (ver Figura 4-36). Las aminas traza han sido durante mucho tiempo un misterio, ya que sólo están presentes en cantidades mínimas, no se almacenan en las vesículas sinápticas y no se liberan cuando se activa el nervio. El hecho de que los receptores RAAT1 estén localizados en los centros cerebrales de las monoaminas y en áreas de proyección de monoaminas (Figura 5-64) ha hecho pensar a los psicofarmacólogos que las aminas traza podrían estar implicadas en la regulación de la acción de las monoaminas aunque las aminas traza no son neurotransmisores como tales. En cambio, las aminas traza han sido llamadas "el reóstato de la neurotransmisión dopaminérgica, glutamatérgica y serotoninérgica", manteniendo la neurotransmisión central dentro de unos límites fisiológicos definidos.

El actual mecanismo hipotético de acción antipsicótica de los agonistas RAAT1 es que actúan tónicamente tanto presináptica como postsinápticamente para evitar la hiperactividad dopaminérgica de la psicosis y la manía (Figuras 4-15 y 4-16). Por lo tanto, los agonistas RAAT1 son potencialmente una nueva forma de prevenir la hiperactividad dopaminérgica en los receptores D.

¿Cómo lo hacen? Los receptores RAAT1 teóricamente evitan la sobreactividad de la dopamina después de la ocupación por un agonista mediante la translocación a la membrana sináptica, donde se acoplan a los receptores D₂ (lo que se denomina heterodimerización), lo que hace que el sistema de segundo mensajero decida recurrir a la cascada de transducción de señal de la proteína G inhibidora (Gi) en lugar de la vía de la β-arrestina 2

Tabla 5-3 Aminas traza y sus receptores

Las cinco principales aminas traza en humanos

β-Feniletilamina (PEA)

p-Tiramina

Triptamina

p-Octopamina

p-Sinefrina

Seis receptores humanos asociados a aminas traza (RAAT)

RAAT1 (principal RAAT en humanos)

RAAT2

RAAT5

RAAT6

RAAT8

RAAT9

(Figura 5-65A, B). Se puede decir que los receptores RAAT1 "desvian" a los receptores D, de la β-arrestina 2 y hacia la segunda mensajería regulada por la proteína Gi (Figura 5-65B).

¿Por qué es importante esto? Cuando la heterodimerización con RAAT1 ocurre con los receptores D, presinápticos, las consecuencias de la vía Gi se amplifican y éstas incluyen la inhibición de la síntesis y la liberación de dopamina (zona presináptica de la Figura 5-65B). Esto sería bueno si la dopamina estuviera en exceso presinápticamente, como parece ser en la psicosis y en la manía. Cuando la señalización postsináptica del receptor D, también se desvía de la vía de la β-arrestina 2 a la vía Gi por medio de receptores D, postsinápticos "sesgados" y heterodimerizados, esto teóricamente mitiga las consecuencias de un exceso de señal a través de la β-arrestina a la excesiva activación de la GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa 3) que resulta de la sobreestimulación de los receptores D, postsinápticos (zona postsináptica de la Figura 5-65B).

El resultado final de todo esto es que los agonistas RAAT1 pueden reforzar los autorreceptores D₂ presinápticos (desactivando así la síntesis y liberación de dopamina) y al mismo tiempo que se reducen algunas de las funciones posteriores no deseadas de los receptores D₂ postsinápticos sobreactivados (mitigando así los efectos de la liberación excesiva de dopamina en la psicosis y la manía). Además, el agonismo de RAAT1 realiza ambas acciones pre y postsinápticas sin bloquear farmacológicamente el receptor D₂ directamente (Figura 5-65B).

El SEP-363856 (Figura 5-66) es un ejemplo de agonista RAAT1 con afinidad débil al receptor RAAT1 así como afinidad más débil a los receptores 5HT_{1D} y 5HT₂ como antagonista y para el receptor 5HT_{1A} como agonista. Sorprendentemente, este fármaco mostró en pruebas preclínicas de comportamiento eficacia para la psicosis por casualidad, y sólo entonces su mecanismo de acción farmacológico y molecular sobre los receptores RAAT1. Ya en un estudio inicial en pacientes con esquizofrenia ha confirmado acción antipsicótica con pocos efectos secundarios, y el fármaco ha recibido la aprobación previa de estudio por parte de los reguladores. Se están realizando más ensayos.

Agonistas colinérgicos

La activación de los receptores colinérgicos muscarínicos centrales, directamente o por modulación alostérica, se está investigando como nuevo mecanismo antipsicótico. Los estudios preclínicos y postmortem en pacientes con esquizofrenia sugieren que las alteraciones en los receptores colinérgicos centrales pueden ser clave

en la fisiopatología de la esquizofrenia. El agonismo del receptor M4 puede reducir síntomas psicóticos, mientras que el agonismo del receptor M, puede ser más relevante para mejorar los déficits cognitivos de la de la esquizofrenia. La xanomelina (Figura 5-67), como agonista central M./M., disminuye la activación de las células dopaminérgicas en el área tegmental ventral. Esto reduciría teóricamente los síntomas psicóticos positivos. La xanomelina también aumenta los niveles extracelulares de dopamina en la corteza prefrontal, lo que teóricamente mejoraría los síntomas cognitivos, negativos y afectivos. La xanomelina combinada con tropsium, un anticolinérgico que no penetra en el cerebro y que bloquea los efectos secundarios activados por M, y M, en la periferia, ha demostrado una prometedora eficacia y tolerabilidad para los sintomas psicóticos de la esquizofrenia con mejores efectos secundarios y está progresando hacia los ensayos clínicos avanzados.

El conocido perfil de unión de la xanomelina a los receptores colinérgicos muscarínicos y serotoninérgicos se muestra en la Figura 5-67.

Otras ideas

Aunque se han estudiado varios agentes dirigidos a la neurotransmisión glutamatérgica en la esquizofrenia, la mayoría de ellos no han tenido resultados positivos o resultados de eficacia sólidos. Una idea novedosa que aún se trabaja es la inhibición de la enzima DAO (D-aminoácido oxidasa) como forma de potenciar la función del glutamato (véase la Figura 4-22).

Otro enfoque novedoso para bloquear los efectos de la dopamina hiperactiva es bloquear la acción de la enzima fosfodiesterasa tipo 9/10; existen fármacos potenciales en fase de desarrollo clínico. Este mecanismo altera la cascada de transducción de señal del segundo mensajero de la dopamina en los receptores D₁ y D₂ y puede tener efectos posteriores similares al bloqueo de los receptores D₂, y hacerlo de forma más selectiva en las neuronas dopaminérgicas que se cree que son hiperactivas en la esquizofrenia.

RESUMEN

En este capítulo se han revisado los fármacos utilizados para tratar la psicosis, pero se ha evitado el término "antipsicóticos", ya que estos mismos agentes se utilizan con más frecuencia para otras indicaciones como la depresión unipolar y bipolar. En su lugar, se explora en detalle el mecanismo hipotético de la "acción antipsicótica". En concreto, este capítulo revisa la farmacología de los agentes que tratan la psicosis, incluyendo los que tienen propiedades predominantemente antagonistas D_s, aquellos con propiedades de antagonistas 5HT_s,/D_s, agonistas

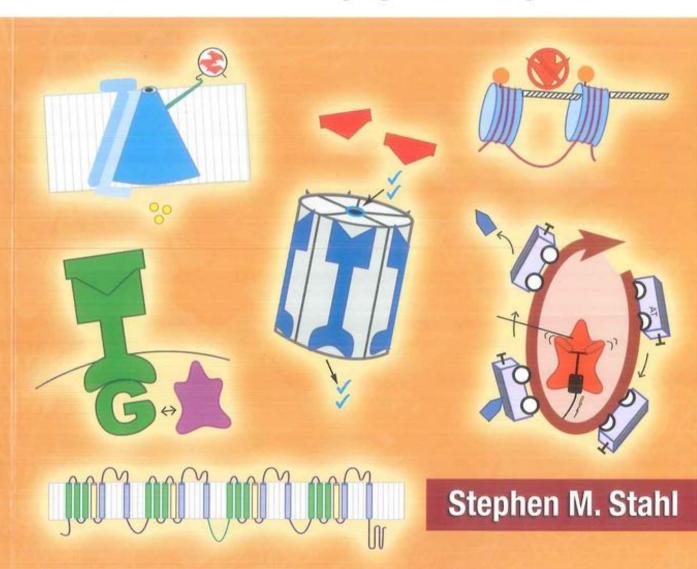
parciales D /5HT_{1A} y antagonistas selectivos 5HT_{2A}.
Estos agentes se comparan y contrastan entre estos diversos subtipos de receptores de dopamina y serotonina y sus acciones receptoras se vinculan a hipotéticas acciones terapéuticas, así como a efectos secundarios. Se presentan y discuten múltiples propiedades adicionales de unión a receptores de otros neurotransmisores que, en principio, están relacionados con las acciones clínicas adicionales de estos agentes,

especialmente con sus acciones antidepresivas. Se presentan también otras acciones de los receptores hipotéticamente vinculadas a efectos secundarios adicionales. Se exponen en detalle las propiedades farmacológicas y clínicas de dos docenas de fármacos específicos comercializados o fase de ensayo clínico, incluyendo nuevos y excitantes mecanismos de acción potenciales en los receptores asociados a las aminas traza y en los receptores colinérgicos muscarínicos.

Quinta Edición

Psicofarmacología Esencial de Stahl

Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas



Los trastornos del humor y las redes de neurotransmisión de noradrenalina y ácido γ-aminobutírico (GABA)

Descripción de los trastornos del humor 244 Espectro del humor 244 Cómo distinguir la depresión unipolar de la bipolar 249

Características mixtas: ¿Los trastornos del humor son progresivos? 251

Neurobiología de los trastornos del humor 252 Neurotransmisores 252

Hipótesis monoaminérgica de la depresión 264

Hipótesis de los receptores de monoaminas y factores neurotróficos 264
Más allá de las monoaminas: Hipótesis de la neuroplasticidad y la neuroprogresión de la depresión 266
Síntomas y circuitos en los trastornos del humor 277
Selección de tratamientos basados en los síntomas 279

En este capítulo se analizan los trastornos caracterizados por anomalías del humor, concretamente la depresión, la manía, o la mezcla de ambos. Se incluyen aquí descripciones de una gran variedad de trastornos del humor que se manifiestan en un amplio espectro clínico. Las descripciones clínicas y los criterios para el diagnóstico de los trastornos del humor sólo se mencionan de pasada. El lector debe consultar las fuentes de referencia estándar para este material. También se incluye en este capítulo un análisis de cómo los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos se han vinculado durante mucho tiempo a la base biológica de los trastornos del humor. También cubriremos los avances más recientes en neurobiología que relacionan los trastornos del humor con el glutamato, GABA (ácido γ-aminobutírico), factores neurotróficos, la neuroinflamación y el estrés.

Los trastornos del humor tienen muchos síntomas y su abordaje clínico implica primero construir un diagnóstico a partir del perfil sintomático de un paciente determinado, pero luego deconstruir el trastorno del humor de ese paciente en los síntomas que lo componen, de modo que cada síntoma pueda ser tratado individualmente. Analizaremos cómo combinar este enfoque clínico del diagnóstico con un enfoque neurobiológico para el tratamiento, haciendo coincidir primero cada síntoma con su circuito cerebral hipotéticamente disfuncional, regulado por uno o más neurotransmisores. La estrategia consiste en seleccionar fármacos dirigidos a los neurotransmisores en los circuitos cerebrales sintomáticos en cada paciente determinado. El objetivo es mejorar la información en esos circuitos cerebrales y, por tanto, reducir los síntomas. En este capítulo se tratan las bases

neurobiológicas de los trastornos del humor para sentar las bases para comprender los mecanismos de acción y cómo seleccionar tratamientos farmacológicos específicos en el Capítulo 7.



Resumen 282

DESCRIPCIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL HUMOR

Espectro del humor

Los trastornos del humor suelen denominarse trastornos afectivos, ya que el afecto es la manifestación externa del humor, una emoción que, sin embargo, se siente internamente y se denomina humor. Los trastornos del humor no sólo se refieren al humor. El diagnóstico de un episodio depresivo mayor requiere la presencia de al menos cinco síntomas, de los cuales sólo uno es humor deprimido (Figura 6-1). Del mismo modo, un episodio maníaco requiere algo más que un humor elevado, expansivo o irritable; debe haber al menos tres o cuatro síntomas adicionales (Figura 6-2).

Clásicamente, los síntomas del humor en la manía y la depresión son "polos" opuestos (Figuras 6-3 a 6-6). Este concepto ha generado los términos depresión "unipolar" (es decir, pacientes que sólo experimentan el polo inferior o deprimido) (Figuras 6-3 y 6-4) y "bipolar" (es decir, pacientes que en diferentes momentos experimentan el polo manía (Figuras 6-3 y 6-5) o hipomanía (Figuras 6-3 y 6-6). Los pacientes bipolares I tienen episodios maníacos completos que suelen ir seguidos de episodios depresivos (Figura 6-5). El trastorno bipolar II se caracteriza por al menos un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo mayor (Figura 6-6). La depresión y la manía pueden incluso

requieren al menos

cuatro de estos

Dimensiones sintomáticas de un episodio depresivo mayor



inutilidad disfunción ejecutiva

Figura 6-1 Sintomas del DSM-5 de un episodio depresivo mayor. Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5), un episodio depresivo mayor consiste en humor deprimido o pérdida de interés y al menos cuatro de los siguientes: cambios de peso/apetito, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, disfunción ejecutiva e ideación suicida.

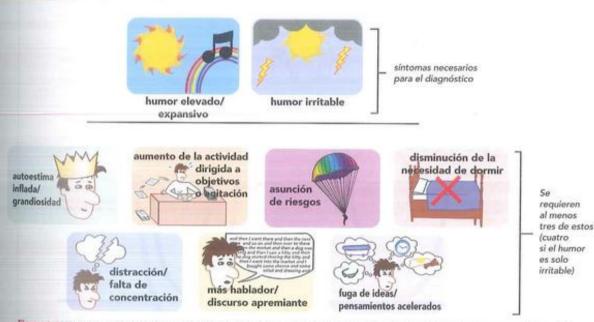


Figura 6-2 Síntomas del DSM-5 de un episodio maníaco. Según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (DSM-5), un episodio maníaco consiste en humor elevado/expansivo o humor irritable. Además, debe haber al menos tres sintomas adicionales (cuatro si el humor es irritable): autoestima inflada/grandiosidad, aumento de la actividad dirigida a objetivos o agitación, asunción de riesgos, disminución de la necesidad de dormir, distracción, discurso apremiante y pensamientos acelerados.

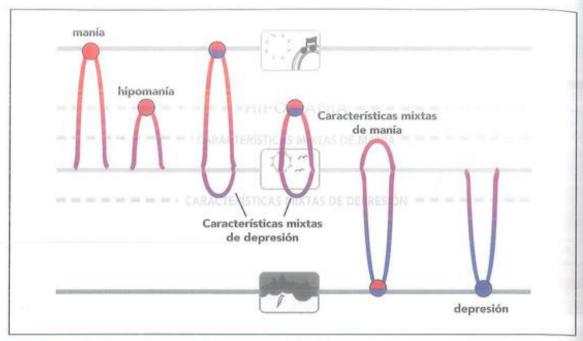


Figura 6-3 Episodios de humor. Los síntomas del humor existen a lo largo de un espectro, cuyos extremos polares son la manía pura o la hipomanía (polo "superior") y la depresión pura (polo "inferior"). Los pacientes también pueden experimentar episodios de humor que incluyen sintomas de ambos polos; tales episodios pueden describirse como manía/hipomanía con características mixtas de depresión o depresión con características mixtas de manía. Un paciente puede tener cualquier combinación de estos episodios a lo largo de la enfermedad; también se producen episodios maníacos o depresivos subsindrómicos durante la enfermedad, en cuyo caso no hay suficientes sintomas o los sintomas no son lo suficientemente graves como para cumplir los criterios diagnósticos para uno de estos episodios. Así pues, la presentación de los trastornos del humor puede variar mucho.

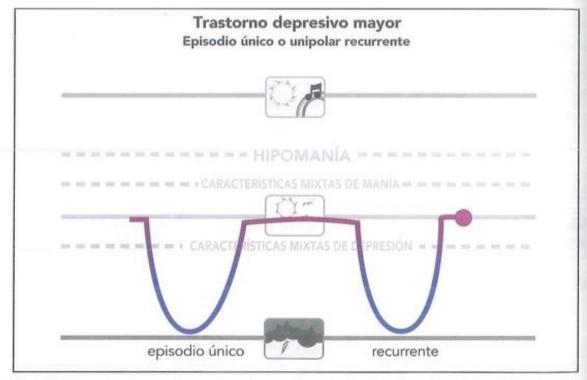


Figura 6-4 Trastorno depresivo mayor. Trastorno depresivo mayor. El trastorno depresivo mayor se define por la aparición de al menos un único episodio depresivo mayor, aunque la mayoría de los pacientes experimentan episodios recurrentes.

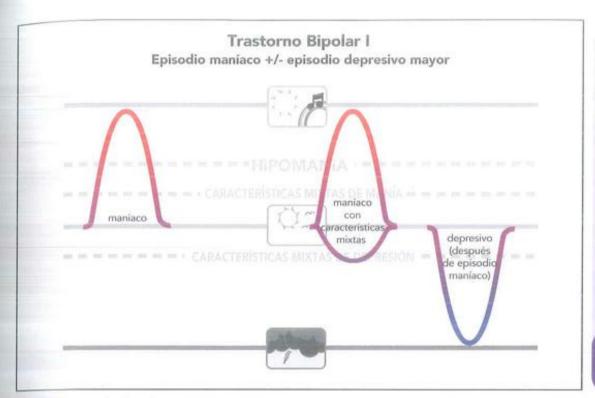


Figura 6-5 Trastorno bipolar I. El trastorno bipolar I se define como la aparición de al menos un episodio maníaco. Los pacientes con trastorno bipolar I suelen experimentar también episodios depresivos mayores, aunque esto no es necesario para el diagnóstico de bapolar I. También es frecuente que los pacientes experimenten episodios maníacos con características mixtas de depresión.

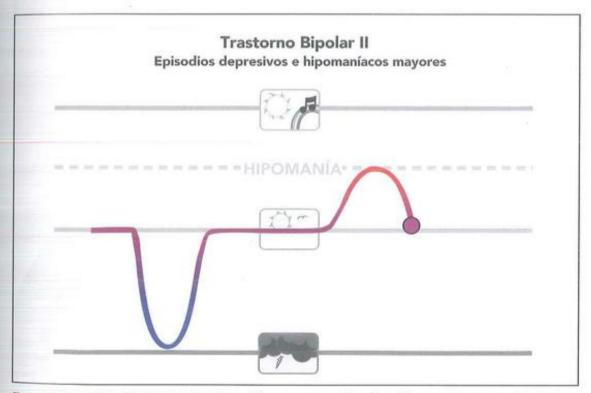


Figura 6-6 Trastorno bipolar II. El trastorno bipolar II se define como un curso de la enfermedad que consiste en uno o más episodios depresivos mayores y al menos un episodio hipomaníaco.

ocurrir simultáneamente, lo cual se denomina estado de humor "mixto" o, en el DSM-5, "características mixtas" (Figura 6-7; Tabla 6-1). La introducción del modificador de características mixtas ha desplazado el enfoque, alejándolo de considerar la depresión y la

manía como categorías distintas, y acercándolo hacia el concepto de que son extremos opuestos de un espectro, con todos los grados de combinación entre ellos (Figura 6-7). Muchos pacientes reales no son ni puramente depresivos ni puramente maníacos, sino

Tabla 6-1 Características mixtas (DSM-5) de los episodios maníacos, hipomaníacos y depresivos mayores

Episodio maníaco o hipomaníaco, con características mixtas

Criterios completos para episodio maníaco o hipomaníaco

Al menos tres de los siguientes síntomas de depresión:

Humor deprimido

Pérdida de interés o placer

Retraso psicomotor

Fatiga o pérdida de energía

Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada

Pensamientos recurrentes de muerte o ideación/acciones suicidas

Episodio depresivo con características mixtas

Criterios completos para un episodio depresivo mayor

Al menos tres de los siguientes síntomas maníacos/hipomaníacos:

Humor elevado y expansivo (p. ej., sentirse drogado, excitado o hiperactivo)

Autoestima inflada o grandiosidad

Más hablador de lo habitual o sentirse presionado para seguir hablando

Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos están acelerados

Aumento de la energía o de la actividad dirigida a objetivos

Participación mayor o excesiva en actividades que tienen un alto potencial de consecuencias dolorosas

Disminución de la necesidad de dormir

(*No sè incluye: agitación psicomotriz)

(*No se incluye: irritabilidad)

(*No se incluye: distracción)

Espectro de los trastornos del humor

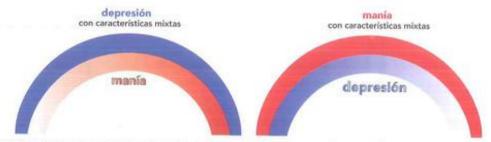


Figura 6-7 Espectro de los trastornos del humor. Los síntomas depresivos y los síntomas maníacos pueden ocurrir como parte del mismo episodio; esto se denomina "características mixtas" y puede definirse como depresión con características mixtas, en la que dominan los síntomas depresivos, o como manía con características mixtas, en la que dominan los síntomas maníacos. Así pues, los trastornos del humor se entienden mejor como un espectro, más que como diagnósticos categóricos discretos.

una mezcla de ambos, con una combinación especifica de síntomas que cambia a lo largo del espectro del humor en el curso de la enfermedad. Esto es similar a la evolución en la conceptualización de la esquizofrenia frente al trastorno bipolar, donde el antiguo modelo dicotómico (Figura 6-8) ha sido sustituido en gran medida por un modelo de espectro continuo de la enfermedad, que va desde el trastorno psicótico puro hasta el trastorno del humor puro (Figura 6-9).

Cómo distinguir la depresión unipolar de la bipolar

Aparte de los antecedentes de un episodio maníaco/ hipomaníaco previo, los pacientes con episodios depresivos unipolares (Figura 6-4) se diagnostican utilizando los mismos criterios sintomáticos (Figura 6-1) que los pacientes con episodios depresivos bipolares (Figuras 6-5 y 6-6). A pesar de los síntomas similares, los pacientes con depresión unipolar y bipolar tienen diferentes

Esquizofrenia y trastorno bipolar Modelo de enfermedad dicotómico

Esquizofrenia

- psicosis
- crónica, sin remisión
- · mal resultado
- "incluso un rastro de esquizofrenia es esquizofrenia"

Trastorno esquizoafectivo

- · psicosis
- · trastorno del humor

Trastorno bipolar

- manía
- · trastomo del humor
- · cíclico
- · buen resultado
- "incluso un rastro de trastorno del humor es un trastorno del humor"

Figura 6-8 Esquizofrenia y trastorno bipolar: modelo de enfermedad dicotómico. La esquizofrenia y el trastorno bipolar se han conceptualizado tanto como trastornos dicotómicos como pertenecientes a un continuo. En el modelo de enfermedad dicotómico la esquizofrenia consiste en una psicosis crónica e ininterrumpida, donde se contempla un mal resultado. El trastorno bipolar consiste en episodios cíclicos y otros episodios de humor y los resultados contemplados son mejores que los de la esquizofrenia. Un tercer trastorno distinto es el trastorno esquizoafectivo, caracterizado tanto por la psicosis como por un trastorno del humor.

Esquizofrenia y trastorno bipolar

Modelo de enfermedad continuo

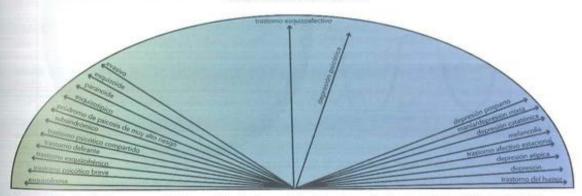


Figura 6-9 Esquizofrenia y trastorno bipolar: modelo de enfermedad continua. La esquizofrenia y el trastorno bipolar han sido conceptualizados tanto como trastornos dicotómicos como pertenecientes a un continuo. En el modelo de enfermedad continua, la esquizofrenia y los trastornos del humor se sitúan en un continuo en el que la psicosis, los delirios y el comportamiento paranoide evasivo se encuentran en un extremo y la depresión y otros síntomas del humor en el otro. En el medio están la depresión psicótica y el trastorno esquizoafectivo.

resultados a largo plazo y, por lo general, deberían recibir tratamientos diferentes. Desgraciadamente, el diagnóstico erróneo o tardío de la depresión bipolar es demasiado frecuente. Más de un tercio de los pacientes con depresión unipolar son re-diagnosticados de un trastorno bipolar y puede que hasta el 60% de los pacientes deprimidos con bipolar II sean diagnosticados inicialmente de depresión unipolar. En algunos casos, esto se debe a que el paciente tuvo episodios depresivos antes de tener episodios maníacos o hipomaníacos y no se pudo hacer un diagnóstico bipolar. En otros casos, no se diagnostica un episodio maníaco o hipomaníaco porque los pacientes con trastorno bipolar suelen presentarse en la fase de depresión y la hipomanía pasada suele ser agradable para los pacientes y puede que no se mencione.

¿Por qué conviene hacer un diagnóstico temprano y preciso del trastorno bipolar? Aunque la depresión unipolar frente a la bipolar no puede distinguirse fácilmente a partir de la sintomatología actual de un paciente, existen algunos indicios que pueden hacer sospechar que se trata de un episodio depresivo bipolar en lugar de un episodio depresivo unipolar (Figura 6-10). No diagnosticar precozmente la

depresión bipolar puede conducir a una peor calidad de vida debido a la administración de un tratamiento incorrecto (para la depresión unipolar en vez de para la bipolar) y esto puede ser ineficaz o incluso peligroso. Es decir, el retraso del tratamiento adecuado en la depresión bipolar puede aumentar el riesgo de ciclación de humor, recaída y suicidio, e incluso disminuir las posibilidades de respuesta a los tratamientos bipolares adecuados una vez que se administran más tarde.

Por lo tanto, es importante distinguir la depresión unipolar de la bipolar. ¿Hay alguna manera de hacerlo cuando el paciente está en el estado depresivo que no sea encontrar una historia previa de manía/hipomanía? La respuesta corta es no. La respuesta larga es que hay ciertas características clínicas que favorecen la probabilidad de un episodio depresivo bipolar en lugar de un episodio depresivo unipolar, y estos factores pueden ser pistas para el diagnóstico de un episodio depresivo bipolar cuando los antecedentes de un episodio maníaco/hipomaníaco no están claro (Figura 6-10). Como pistas adicionales sobre cómo determinar si un paciente deprimido es unipolar o bipolar, es posible hacer dos preguntas (Tabla 6-2):

"¿Quién es tu papá?" y "¿Dónde está tu mamá?".

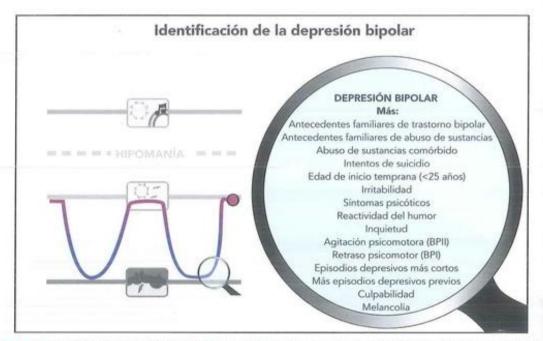


Figura 6-10 Identificación de la depresión bipolar. Aunque todos los síntomas de un episodio depresivo mayor pueden ocurrir tanto en la depresión unipolar como en la bipolar, algunos factores pueden proporcionar indicios, si no la certeza diagnóstica, de que el paciente padece un trastorno del espectro bipolar. Estos pueden incluir una historia familiar de trastorno bipolar, historia familiar de abuso de sustancias, abuso de sustancias comórbido, historia de intentos de suicidio, aparición de la enfermedad en edad más temprana y episodios depresivos más cortos pero más frecuentes. Algunos síntomas también pueden ser más comunes como parte de una enfermedad bipolar, incluyendo irritabilidad, síntomas psicóticos, reactividad del humor, inquietud, agitación o retraso psicomotor, culpabilidad y melancolía.

Tabla 6-2 ¿Es una depresión unipolar o bipolar? Preguntas para hacer

Quién es tu papá?

¿Cuáles son tus antecedentes familiares de...?

- trastorno del humor
- hospitalizaciones psiquiátricas
- suicidio
- ¿alguien que tomara litio, estabilizadores del humor, medicamentos para la psicosis o la depresión?
- ¿alguien que haya recibido terapia electroconvulsiva?
 Estos pueden ser indicios de un trastorno unipolar o bipolar en los familiares

¿Dónde está tu mamá?

Necesito obtener antecedentes adicionales sobre ti de alguien cercano a ti, como tu madre o tu cónyuge Los pacientes pueden carecer especialmente de percepción sobre sus sintomas maníacos y no informar de ellos

"¿Quién es tu papá?" significa más precisamente,
"¿cuâl es tu historia familiar?", ya que un familiar de
primer grado con un trastorno del espectro bipolar puede
dar un fuerte indicio de que el paciente también tiene
un trastorno del espectro bipolar en lugar de depresión
unipolar. Aunque la mayoría de los pacientes con
depresión bipolar no tienen antecedentes familiares de
trastorno bipolar, cuando está presente, es posiblemente
el factor de riesgo más sólido y fiable para la depresión
bipolar. Los individuos con un familiar de primer
grado con trastorno bipolar tienen un riesgo entre 8 y
10 veces mayor de desarrollar un trastorno bipolar en
comparación con la población general.

La segunda pregunta, "¿Dónde está tu mamá?", realmente significa "Necesito obtener una historia adicional de otra persona cercana a ti", ya que los pacientes tienden a subestimar sus síntomas maníacos. La visión y las observaciones de un informante externo, como una madre o un cónyuge que puede dar una historia pasada puede resultar bastante diferente de la que informa el paciente, y así ayudar a establecer un diagnóstico del espectro bipolar que los propios pacientes niegan o no perciben.

Características mixtas: ¿Los trastornos del humor son progresivos?

Además de la importancia de distinguir la depresión unipolar de la depresión bipolar, también es muy importante buscar características mixtas en sus pacientes deprimidos, ya sea que esos pacientes tengan una enfermedad unipolar o bipolar. Esto se debe a que hay grandes diferencias en el resultado de los pacientes si están presentes características mixtas. Por un lado, hay pruebas de que la depresión unipolar puede progresar a características mixtas, las características mixtas progresan a trastorno bipolar, y el trastorno bipolar progresa a resistencia al tratamiento (Figura 6-11). La presencia incluso de sintomas maníacos subumbrales está fuertemente asociada a trastorno bipolar, y cada síntoma maníaco aumenta el riesgo en un 30%. No sabemos si podemos detener esta marcha hacia un mal resultado, pero la mejor oportunidad puede ser de reconocerlo a tiempo y aplicar un tratamiento eficaz que reduzca o elimine todos los síntomas, ya sean maníacos o depresivos, y hacerlo lo antes posible en el curso de la enfermedad.

Cuántos pacientes deprimidos tienen características mixtas? Se calcula que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con depresión unipolar y un tercio de todos los pacientes con depresión bipolar I o II tienen síntomas subsindrómicos de manía. Las estimaciones de características mixtas en la depresión unipolar en niños y adolescentes son aún mayores. En comparación con los que tienen una depresión "pura", los que tienen depresión más algunos síntomas maníacos pueden tener una enfermedad más compleja y una evolución y resultados menos favorables. Por ejemplo, características mixtas pueden agravar el ya elevado riesgo de suicidio en los pacientes deprimidos. Los síntomas maníacos no eufóricos, como la agitación psicomotriz, la impulsividad, la irritabilidad y los pensamientos acelerados, combinados con síntomas depresivos, son una fórmula para tendencias suicidas o suicidabilidad. Las tasas de suicidio son dos veces más altas en la depresión bipolar que en la depresión unipolar y hasta 20 veces mayores en el trastorno bipolar en comparación con la población general. Lamentablemente, hasta un tercio de los pacientes bipolares intentan suicidarse al menos una vez en su vida, y el 10-20% de ellos lo consigue.

¿Qué pasa con esos síntomas maníacos subsindrómicos y el suicidio? En presencia de características mixtas hay un riesgo de suicidio tanto en la depresión unipolar como en la bipolar. Los estudios muestran específicamente una preocupante asociación de los episodios mixtos con los intentos de suicidio, por lo que no sólo es importante identificar quién tiene características mixtas sino también tratarlos adecuadamente. El tratamiento de las características mixtas se analiza en el Capítulo 7 y, sorprendentemente, NO es el mismo que el tratamiento para la depresión unipolar sin características mixtas. Es decir, ni la depresión unipolar ni la bipolar con características mixtas se tratan en primera línea con fármacos inhibidores de la recaptación de monoaminas estándar, utilizados ampliamente en la depresión unipolar y que se analizan en el Capítulo 7, sino con antagonistas/ agonistas parciales de la serotonina/dopamina utilizados ampliamente para el tratamiento de la psicosis, los cuales se analizan en el Capítulo 5. Por lo tanto, hay que enfatizar que los episodios depresivos

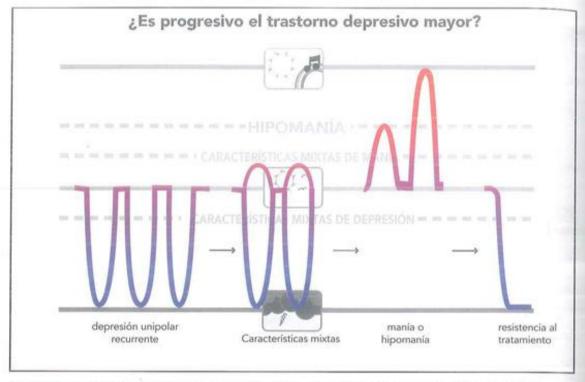


Figura 6-11 ¿Es progresivo el trastorno depresivo mayor? Hay pruebas de que los trastornos del humor pueden ser progresivos. La depresión unipolar con episodios recurrentes puede evolucionar a una depresión con características mixtas, que finalmente puede evolucionar a una condición del espectro bipolar y, por último, a la resistencia al tratamiento.

mayores deben diagnosticarse correctamente como parte de una enfermedad unipolar o bipolar y con o sin características mixtas, y que debe administrarse el tratamiento correcto (los detalles del tratamiento de los trastornos del humor se encuentran en el Capítulo 7). Se espera que el reconocimiento y el tratamiento adecuado tanto de la depresión unipolar y bipolar, como si el episodio depresivo tiene características mixtas como si no, haga que todos los síntomas remitan durante largos periodos de tiempo y que esto evite la progresión a estados más complicados (Figura 6-11). Esto no está probado, pero es una hipótesis importante en la actualidad.

NEUROBIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL HUMOR

Neurotransmisores

La neurotransmisión disfuncional en diversos circuitos cerebrales está implicada tanto en la fisiopatología como en el tratamiento de los trastornos del humor. Clásicamente, esto ha incluido los neurotransmisores monoamínicos noradrenalina, dopamina y serotonina, y más recientemente los neurotransmisores glutamato

y GABA (ácido γ-aminobutírico) y sus canales iónicos asociados. Se cree que los síntomas de los trastornos del humor implican una disfunción de varias combinaciones de estos neurotransmisores y canales iónicos, y todos los tratamientos conocidos para los trastornos del humor actúan sobre uno o más de ellos. Hemos tratado ampliamente el sistema de la dopamina (Capítulo 4; Figuras 4-2 a 4-13), el sistema de la serotonina (Capítulo 4; Figuras 4-36 a 4-51), el sistema del glutamato (Capítulo 4; Figuras 4-20 a 4-28), y los canales iónicos (Capítulo 3; Figuras 3-19 a 3-26). Aquíañadimos otros dos sistemas de neurotransmisores: la noradrenalina y el GABA. Antes de discutir cómo se cree que estos neurotransmisores y canales de iones están implicados en los trastornos del humor, comenzaremos con un análisis general de la noradrenalina, GABA, y sus receptores y vías.

Noradrenalina

La neurona noradrenérgica utiliza la noradrenalina (noradrenalina) como neurotransmisor. La noradrenalina se sintetiza, o se produce, a partir del aminoácido precursor, la tirosina, que se transporta en el sistema nervioso desde la sangre por medio de una bomba de transporte activa (Figura 6-12). Una vez dentro de la neurona, la tirosina es accionada por tres enzimas en secuencia: primero, la tirosina hidroxilasa (TH), la enzima limitadora de la velocidad y la más importante en la regulación de la síntesis de noradrenalina (NA). La tirosina hidroxilasa convierte el aminoácido tirosina en DOPA. A continuación actúa la segunda enzima, la DOPA descarboxilasa (DDC), que convierte la DOPA en dopamina (DA). La propia dopamina es un neurotransmisor en las neuronas DA, tal y como se ha comentado en el Capítulo 4 y se ilustra en la Figura 4-2. Sin embargo, para las neuronas NA, la DA es sólo un precursor de la NA. De hecho, la tercera y última enzima

de síntesis de NA, la dopamina β-hidroxilasa (DBH) convierte la DA en NE. La noradrenalina se almacena entonces en paquetes sinápticos llamados vesículas hasta que es liberada por un impulso nervioso (Figura 6-12).

Dos principales enzimas destructoras o catabólicas ponen fin a la acción de la noradrenalina, convirtiendo la NA en metabolitos inactivos. La primera es la monoamino oxidasa (MAO) A o B, que se encuentra en las mitocondrias de la neurona presináptica y en otros lugares (Figura 6-13). La segunda es la catecol-Ometiltransferasa (COMT), que se cree está localizada en gran parte fuera del terminal nervioso presináptico (Figura 6-13). La acción de la NA puede ser terminada no

Producción de noradrenalina

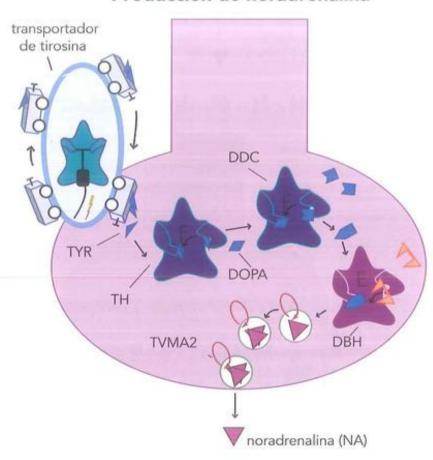


Figura 6-12 Producción de noradrenalina. La tirosina (TYR), un precursor de la noradrenalina (NA), se introduce en los terminales nerviosos de NA a través de un transportador de tirosina y se convierte en DOPA mediante la enzima tirosina hidroxillasa (TH). A continuación, la DOPA es convertida en dopamina (DA) por la enzima DOPA decarboxillasa (DDC). Por último, la DA es convertida en NA por la dopamina β-hidroxillasa (DBH). Después de la sintesis, la NA se empaqueta en vesículas sinápticas a través del transportador vesícular de monoaminas 2 (TVMA2) y se almacena allí hasta su liberación en la sinapsis durante la neurotransmisión.

sólo por enzimas que destruyen la NA, sino también por una bomba de transporte de NA que la retira de actuar en la sinapsis sin destruirla (Figura 6-14). De hecho, dicha NA inactivada puede ser restaurada para su reutilización en un posterior impulso nervioso neurotransmisor. La bomba de transporte que termina la acción sináptica de la NA se denomina a veces "transportador de NA" o "NAT" y a veces "bomba de recaptación de NA". Esta bomba de recaptación de NA se localiza en el terminal nervioso noradrenérgico presináptico como parte de la maquinaria presináptica de la neurona, donde actúa como una aspiradora que saca la NA de la sinapsis, fuera de los receptores sinápticos, y detiene sus acciones sinápticas. Una vez dentro de los terminales nerviosos presinápticos, la NA puede almacenarse de nuevo para su posterior reutilización cuando llegue otro impulso nervioso, o puede ser destruida por las enzimas destructoras de NA (Figura 6-13).

La neurona noradrenérgica está regulada por una multiplicidad de receptores para la NA (Figura 6-14). El transportador de noradrenalina es un tipo de receptor, al igual que el transportador vesicular de monoaminas 2 (TVMA2) que transporta NA del citoplasma de la neurona presináptica a las vesículas de almacenamiento (Figura 6-14). El transportador TVMA2 se discutió ampliamente en el Capítulo 5, ya que el transportador TVMA2 de los terminales nerviosos de la dopamina es el objetivo de los tratamientos para la discinesia tardia (Figuras 5-10 a Otros receptores de NA se clasifican como α, α_{2A} , α_{2B} o α_{2C} , o como β_1 , β_2 o β_3 (Figura 6-14). Todos pueden ser postsinápticos, pero sólo los receptores α. pueden actuar como autorreceptores presinápticos (Figuras 6-14 a 6-16). Los receptores postsinápticos convierten su ocupación por la NA en funciones fisiológicas y, en última instancia, en cambios en la transducción de señal y en la expresión génica en la neurona postsináptica (Figura 6-14).

Los receptores α, presinápticos regulan la liberación de NA, por lo que se denominan "autorreceptores" (Figuras 6-14 y 6-15). Los autorreceptores α, presinápticos se localizan tanto en el axón (es decir,

Terminación de la acción de noradrenalina

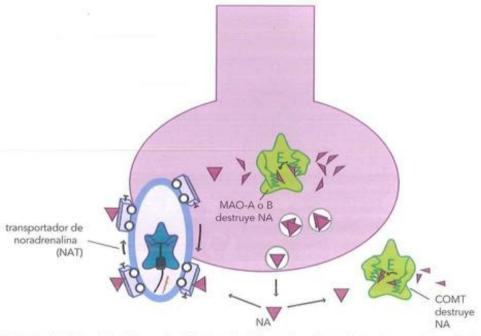


Figura 6-13 Terminación de la acción de la noradrenalina. La acción de la noradrenalina puede terminar a través de múltiples mecanismos. La noradrenalina puede ser transportada fuera de la hendidura sináptica y de vuelta a la neurona presináptica a través del transportador de noradrenalina (NAT), donde puede ser reenvasada para su uso futuro. Otra posibilidad es que la noradrenalina se descomponga extracelularmente a través de la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT). Otras enzimas que descomponen la noradrenalina son la monoamino oxidasa A (MAO-A) y la monoamino oxidasa B (MAO-B), que están presentes en las mitocondrias, tanto en la neurona presináptica como en otras células, incluidas las neuronas y la glía.

Receptores de noradrenalina

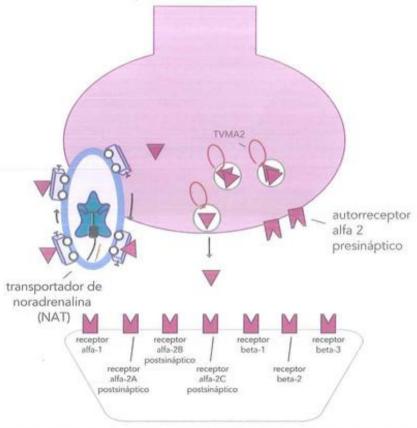


Figura 6-14 Receptores de noradrenalina. Aquí se muestran los receptores de la noradrenalina que regulan su neurotransmisión. El transportador de noradrenalina (NAT) se localiza presinápticamente y es responsable de retirar el exceso de noradrenalina de la sinapsis. El transportador vesicular de monoaminas (TVMA2) introduce la noradrenalina en las vesículas sinápticas y la almacena para futuras neurotransmisiones. Existe también un autorreceptor α_ω presináptico, que regula la liberación de noradrenalina desde la neurona presináptica. Además, existen varios receptores postsinápticos. Estos incluyen los receptores α_ω, α_{2σ}, α_{2σ}, α_{2σ}, α_{2σ}, β₂, y β₃.

receptores α, terminales; Figuras 6-14 y 6-15) como en el cuerpo celular (soma) y en las dendritas cercanas; de este modo, estos segundos receptores α, presinápticos se denominan receptores ox, somatodendríticos (Figura 6-16). Los receptores α, presinápticos son importantes porque tanto los receptores α, terminales como los somatodendríticos son autorreceptores. Es decir, cuando los receptores \alpha, presinápticos reconocen la NA, interrumpen su liberación (Figuras 6-14 y 6-15). Así, los autorreceptores α, presinápticos actúan como un freno de la neurona noradrenérgica, causando también lo que se conoce como señal reguladora de retroalimentación negativa. La estimulación de este receptor (es decir, "pisar el freno") interrumpe la activación neuronal. Esto probablemente ocurre fisiológicamente para impedir una sobreestimulación de la neurona noradrenérgica, ya que puede detenerse ella misma una vez que la tasa de activación es demasiado alta y el autorreceptor ha sido

estimulado. Conviene resaltar que los fármacos pueden no solo imitar el funcionamiento natural de la neurona noradrenérgica estimulando el receptor α, presináptico, sino que los fármacos antagonistas de este mismo receptor tendrán el efecto de cortar el cable del freno y aumentar la liberación de NA.

GABA (ácido y-aminobutírico)

GABA es el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro, y normalmente desempeña una importante función reguladora en la reducción de la actividad de muchas neuronas. En concreto, el GABA se produce, o se sintetiza, a partir del aminoácido glutamato (ácido glutámico) mediante la acción de la enzima ácido glutámico descarboxilasa (AGD) (Figura 6-17). Una vez que se forma en las neuronas presinápticas, el GABA es transportado a las vesículas sinápticas por los transportadores vesículares de aminoácidos (VIAAT),

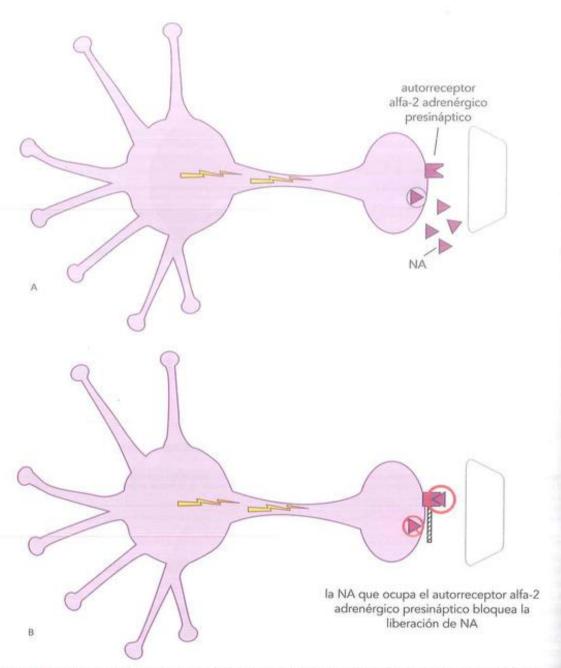


Figura 6-15 Receptores α_2 en el terminal axónico. Aquí se muestran los autorreceptores α_2 -adrenérgicos presinápticos localizados en el terminal axónico de la neurona noradrenérgica (NA). Estos autorreceptores son como "porteros" para la noradrenalina. Cuando no están ocupados por noradrenalina, están abiertos, permitiendo la liberación de noradrenalina (A). Sin embargo, cuando la noradrenalina se acopla a los receptores porteros, estos cierran la entrada molecular y evitan que la noradrenalina sea liberada (B).

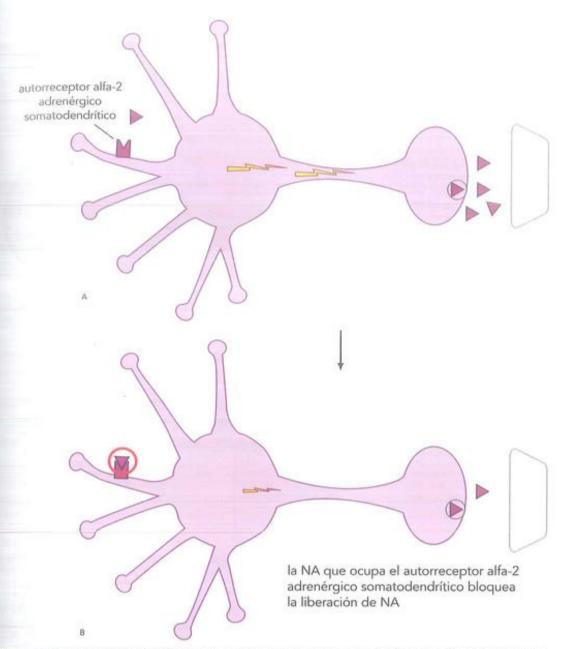


Figura 6-16 Receptores α_2 somatodendríticos. Aquí se muestran los autorreceptores α_2 -adrenérgicos presinápticos localizados en el área somatodendrítica de la neurona de noradrenalina. (A) Cuando no están unidos por la noradrenalina, hay un flujo normal de impulsos neuronales, con la consiguiente liberación de noradrenalina. (B) Cuando la noradrenalina se une a estos receptores α_2 cierra el flujo de impulsos neuronales (véase la pérdida de rayos en la neurona), y esto detiene la liberación de noradrenalina.

donde se almacena hasta que se libera en la sinapsis durante la neurotransmisión inhibitoria (Figura 6-17). Las acciones sinápticas del GABA son terminadas por el transportador presináptico de GABA (GAT), también conocido como bomba de recaptación de GABA (Figura 6-18), análogo a transportadores similares para otros neurotransmisores discutidos a lo largo de este texto. La acción del GABA también puede ser terminada por la enzima GABA transaminasa (GABA-T), que convierte el GABA en una sustancia inactiva (Figura 6-18).

Hay tres tipos principales de receptores GABA y numerosos subtipos de receptores GABA. Los tipos principales son los receptores GABA, GABA, y GABA, (Figura 6-19). Los receptores GABA, y GABA, son canales iónicos, mientras que los receptores GABA, están vinculados a proteínas G y no a canales iónicos (Figura 6-19).

Subtipos de receptores GABA.

La estructura molecular de los receptores GABA, se muestra en la Figura 6-20. Cada subunidad de un receptor GABA, tiene cuatro regiones transmembrana (Figura 6-20A). Cuando cinco subunidades se agrupan,

Se produce GABA

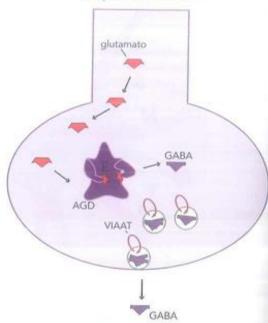


Figura 6-17 Se produce ácido gamma-aminobutírico (GABA). El aminoácido glutamato, un precursor del GABA, es convertido en GABA por la enzima ácido glutámico descarboxilasa (AGD). Después de la sintesis, el GABA es transportado a las vesiculas sinápticas a través de los transportadores de aminoácidos (VIAAT) y se almacena hasta su libración en la sinapsis durante la neurotransmisión.

La acción de GABA termina

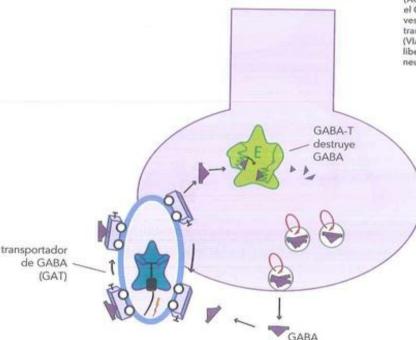


Figura 6-18 La acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA) termina. La acción del GABA puede terminar a través de múltiples mecanismos. El GABA puede ser transportado fuera de la hendidura sináptica y volver a la neurona presináptica a través del transportador de GABA (GAT), donde puede ser reempaquetado para su uso futuro. Alternativamente, una vez que el GABA ha sido transportado de vuelta a la célula, puede convertirse en una sustancia inactiva a través de la enzima GABA transaminasa (GABA-T).

Receptores GABA

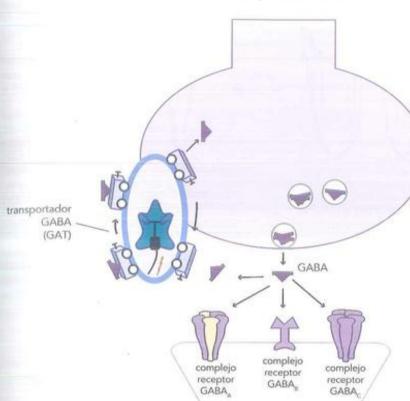


Figura 6-19 Receptores de ácido y-aminobutirico (GABA), Estos incluven el transportador GABA (GAT) así como tres tipos principales de receptores postsinápticos de GABA: GABA,, GABA, y GABA... Los receptores GABA, y GABA, son canales iónicos regulados por ligando; son parte de un complejo macromolecular que forma un canal inhibitorio de cloro. Los receptores GABA, son receptores acoplados a la proteína G que pueden unirse a canales de calcio o potasio.

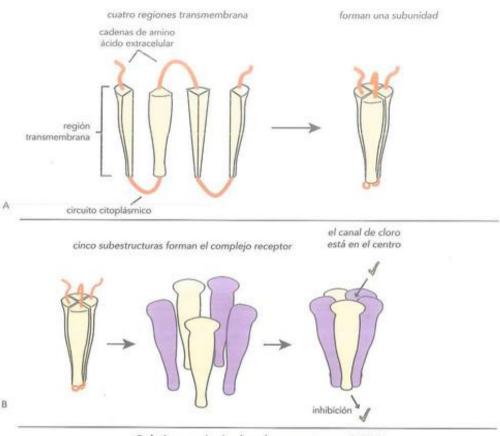
forman un receptor GABA, intacto con un canal de cloruro en el centro (Figura 6-20B). Hay muchos subtipos diferentes de receptores GABA, dependiendo de qué subunidades estén presentes (Figura 6-20C). Las subunidades de los receptores GABA, también se denominan a veces isoformas, e incluyen α (con seis isoformas α_1 a α_6), β (con tres isoformas β_1 a β_3), γ (con tres isoformas γ_1 a γ_2), δ , ϵ , π , θ y ρ (con tres isoformas ρ_1 a ρ_2) (Figura 6-20C). Lo que es importante para esta discusión es que, dependiendo de las subunidades presentes, las funciones de un receptor GABA, pueden variar significativamente. Así, los receptores GABA, pueden clasificarse por las subunidades específicas de las isoformas que contienen.

Los receptores GABA, también pueden clasificarse en otros subtipos: los que son sinápticos e hipotéticamente mediadores de la neurotransmisión fásica, y los que son extrasinápticos y facilitan hipotéticamente la neurotransmisión tónica (Figura 6-21). Otros sistemas de clasificación se basan en si los receptores GABA son sensibles a las reconocidas

benzodiacepinas o insensibles a ellas. Algunas de estas clasificaciones se solapan, ya que los receptores ${\rm GABA}_{\lambda}$ que contienen una subunidad γ tienden a ser sinápticos, para facilitar la neurotransmisión fásica, y a ser sensibles a las benzodiacepinas. Por otro lado, los receptores ${\rm GABA}_{\lambda}$ que contienen una subunidad δ tienden a ser extrasinápticos, para facilitar la neurotransmisión tónica, y a ser insensibles a las benzodiacepinas.

Los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas tienen varias características estructurales y funcionales que los diferencian de los receptores GABA, insensibles a benzodiacepinas. Para que un receptor GABA, sea sensible a las benzodiacepinas, debe haber dos unidades β más una unidad γ del subtipo γ , o γ , más dos unidades α del subtipo α , α , o α , (Figura 6-20C). Las benzodiacepinas parecen unirse a la región del receptor situada entre la subunidad γ , γ , γ , y la subunidad α , γ , γ , una molécula de benzodiazepina por complejo receptor (Figura 6-20C). El propio GABA se une con dos moléculas de

Estructura de los receptores GABA,



Subtipos principales de receptores GABA,

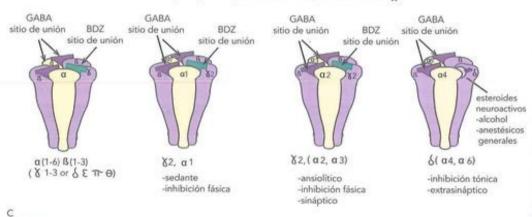


Figura 6-20 Receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA_A). (A) Aquí se muestran las cuatro regiones transmembrana que forman una subunidad de un receptor GABA_A. (B) Hay cinco copias de estas subunidades en un receptor GABA_A completamente constituído, en cuyo centro hay un canal de cloro. (C) Diferentes tipos de subunidades (también llamadas isoformas o subtipos) pueden combinarse para formar un receptor GABA_A. Estas incluyen seis isoformas alfa (α) diferentes, tres isomorfas beta (β) diferentes, tres isomorfas beta (β) diferentes, tres isoformas gamma (γ) diferentes, delta (δ), epsilon (ϵ), pi (π), theta (θ), y tres isoformas rho (ρ) diferentes. El último tipo y función de cada subtipo de receptor GABA_A dependerá de qué subunidades contenga. Los receptores GABA_A, sensibles a las benzodiacepinas (BZ) (los dos centrales) contienen dos unidades β , más γ_2 o γ_3 , más dos subunidades α (α_1 a α_2). Por lo general, median en la inhibición fásica desencadenada por concentraciones máximas de GABA liberado sinápticamente. Los receptores GABA_A sensibles a las benzodiacepinas que contienen subunidades α_1 intervienen en el sueño (segundo por la izquierda), mientras que aquellos que contienen subunidades α_2 y/o α_3 lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA_A que contienen subunidades α_2 y/o α_3 lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA_A, que contienen subunidades α_2 y/o α_3 lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA_A, que contienen subunidades α_3 y/o α_3 lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA_A, que contienen subunidades α_3 y/o α_3 lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA_A, que contienen subunidades α_3 y/o α_3 lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA_A, que contienen subunidades α_3 y/o α_3 lo hacen en la ansiedad (segundo por la derecha), los receptores GABA_A,

GABA por complejo receptor, a los sitios agonistas del GABA en las regiones del receptor entre las unidades α y β, a veces también denominado sitio ortostérico del GABA (Figuras 6-20C y 6-22).

Actuando solo, el GABA en sus sitios agonistas puede aumentar la frecuencia de apertura del canal de cloro formado dentro de todas sus subunidades (véase la Figura 6-20), pero sólo en una medida limitada (comparar las Figuras 6-22A y 6-22B). Dado que el sitio para las benzodiacepinas está en una ubicación diferente de los sitios agonistas para el GABA (véase la Figura 6-20C y 6-22D), el sitio modulador suele denominarse alostérico (literalmente "otro sitio"), y los agentes que se unen allí "moduladores alostéricos". Dado que la modulación es "positiva" en el sentido de que hace que el GABA sea más eficaz en los receptores GABA,, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloro inhibitorios (Figura 6-22D), la acción se denomina "modulación alostérica positiva", y las benzodiacepinas se denominan moduladores alostéricos positivos (PAM). Curiosamente, el GABA debe estar presente para que el PAM funcione (comparar las Figuras 6-22C y 6-22D). Las acciones de las benzodiacepinas en los receptores GABA, sensibles

a las benzodiacepinas son esencialmente las acciones de un agonista en sus sitios alostéricos positivos, porque sus acciones pueden ser revertidas por el antagonista neutro flumazenil (Figura 6-23), que a veces se utiliza para revertir la anestesia con benzodiacepinas o las sobredosis de benzodiacepinas.

Como ya se ha mencionado, los subtipos de receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas (con subunidades γ y subunidades α, a α,) se cree que son postsinápticos y que facilitan un tipo de inhibición en la neurona postsináptica que es fásica, que se produce en ráfagas de inhibición desencadenadas por concentraciones máximas de GABA liberado sinápticamente (Figura 6-21).

En teoría, las benzodiacepinas que actúan en estos receptores, particularmente los subtipos α_{2/2} agrupados en los sitios postsinápticos de GABA, deberían ejercer un efecto ansiolítico debido a la mejora de la inhibición postsináptica fásica. Sin embargo, no todos los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas son iguales. Por un lado, los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas con subunidades α₁ pueden ser los más importantes para regular sueño y son los

Dos tipos de inhibición mediante GABA,

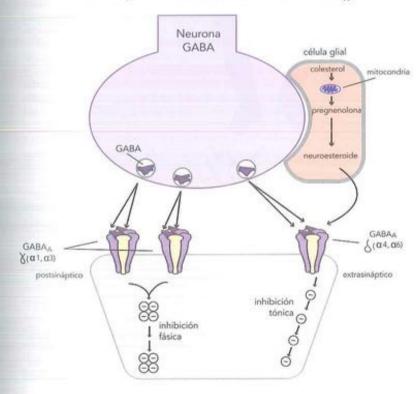


Figura 6-21 Mediación GABA, de la inhibición tónica y fásica. Los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas (aquellos que contienen las subunidades γ y $\alpha_{s,s}$) son receptores postsinápticos que median la inhibición fásica, lo cual ocurre en explosiones desencadenadas por concentraciones pico de GABA liberado sinápticamente. Los receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas (aquellos que contienen subunidades a,, α, γ,, ο δ) son extrasinápticos y capturan el GABA que se difunde hacia fuera de la sinapsis así como los neuroesteroides que son sintetizados y liberados por la glia. Estos receptores median la inhibición tónica (por ej., mediada por niveles ambientales del GABA extracelular que escapa de la sinapsis).

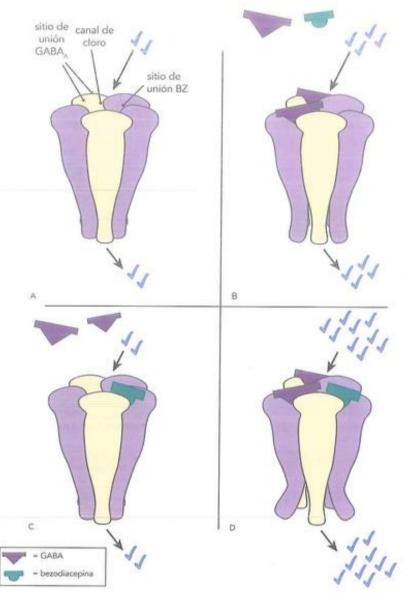


Figura 6-22 Modulación alostérica positiva de los receptores GABA.. (A) Los receptores GARA sensibles a las benzodiacepinas (BZ), como el que se muestra aqui, están formados por cinco subunidades con un canal de cloro central y tienen sitios de unión no solo para el GABA sino también para los moduladores alostéricos positivos (por ej., benzodiacepinas). (B) Cuando el GABA se une a sus sitios en el receptor GABA, se incrementa la frecuencia de apertura del canal de cloro y esto permite que pase más cloro. (C) Cuando un modulador alostérico positivo tal como las benzodiacepinas se une al receptor GABA, en ausencia de GABA, esto no tiene efecto en el canal de cloro. (D) Cuando un modulador alostérico positivo como las benzodiacepinas se une al receptor GABA, en la presencia de GABA esto produce la apertura del canal con más frecuencia incluso que cuando solo está presente el GABA.

supuestos objetivos de numerosos agentes hipnóticos sedantes, incluidas las benzodiacepinas y los PAMs no benzodiacepinas del receptor GABA, (Figura 6-21C). El subtipo α_i de los receptores GABA, y los fármacos que se unen a él se tratan con más detalle en el Capítulo 10 sobre los trastornos del sueño. Algunos de estos agentes (es decir algunos fármacos Z que también se unen a los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas; véase el capítulo 10) son selectivos sólo para el subtipo α_i del receptor GABA, Por otro lado los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas

con subunidades α_2 y/o α_3 pueden ser los más importantes en la regulación de la ansiedad y son las presuntas dianas de los ansiolíticos y benzodiacepinas hipnóticas sedantes (que se analizan en el Capítulo 8 sobre la ansiedad y en el Capítulo 10) (Figura 6-20C). Actualmente las benzodiacepinas disponibles no son selectivas para los receptores GABA $_{\Lambda}$ con diferentes subunidades α . La expresión anormal de las subunidades γ_2 , α_2 o δ se ha asociado con diferentes tipos de epilepsia. La expresión del subtipo de receptor puede cambiar en respuesta a la administración crónica

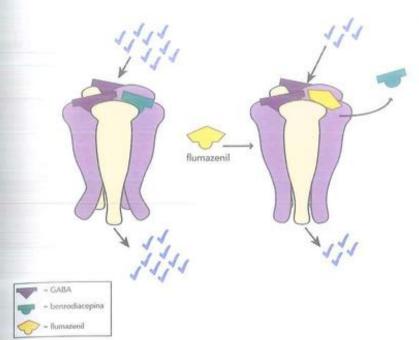


Figura 6-23 Flumazenil. El antagonista de los receptores de benzodiazepinas flumazenil es capaz de revertir una benzodiazepina agonista total que actúa en su sitio en el receptor GABA,. Esto puede ser útil para revertir los efectos sedantes de las benzodiacepinas agonistas totales cuando se administran con fines anestésicos o cuando se toman en sobredosis por un paciente.

de benzodiacepinas y la abstinencia, y teóricamente podría estar alterada en pacientes con diversos trastornos psiquiátricos, incluyendo diferentes subpoblaciones de depresión.

Los receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas son los que tienen subunidades α,, α, γ, ο δ (Figura 6-20C). Los receptores GABA, con una subunidad δ en lugar de una subunidad γ además de subunidades α, o α, no se unen a las benzodiacepinas. Los receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas se unen, en cambio, a los esteroides neuroactivos, y posiblemente al alcohol y a algunos anestésicos generales (Figura 6-20C). El sitio de unión para estos moduladores no benzodiacepínicos se localiza entre las subunidades α y δ, un sitio por complejo receptor (Figura 6-20C). Dos moléculas de GABA se unen por complejo receptor de los receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas en los sitios agonistas de GABA (ortostéricos) situados entre las subunidades α y β (Figura 6-20C), al igual que en los receptores GABA. sensibles a las benzodiacepinas.

Como ya se ha mencionado, los subtipos de receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas (con subunidades δ y subunidades α_4 o α_e) se cree que están localizados extrasinápticamente, donde captan no sólo el GABA que se difunde de la sinapsis, sino también esteroides neuroactivos sintetizados y liberados por la glía (Figura 6-21). Se cree que los receptores GABA, facilitan un tipo de inhibición en la neurona postsináptica que

es tónica, en contraste con la inhibición fásica facilitada por los receptores GABA, postsinápticos sensibles a la benzodiazepina (Figura 6-21). La inhibición tónica puede estar regulada por los niveles de moléculas extracelulares de GABA que han escapado a la recaptación presináptica y la destrucción enzimática y persisten entre las neurotransmisiones y son potenciadas por modulación alostérica en estos sitios.

Por lo tanto, se cree que la inhibición tónica establece el tono general y la excitabilidad de la neurona postsináptica, y que es importante para ciertos eventos reguladores, como la frecuencia de descarga neuronal en respuesta a las señales excitatorias. Dado que los esteroides neuroactivos tienen propiedades antidepresivas (véase el Capítulo 7), se ha planteado que algunos pacientes deprimidos pueden tener una falta de inhibición tónica normal y, por tanto, demasiada excitabilidad en algunos circuitos cerebrales. Hipotéticamente, esto podría calmarse mediante la administración de esteroides neuroactivos, provocando una mayor eficiencia en el procesamiento de la información en esos circuitos cerebrales y la reducción de la depresión. Es posible que los esteroides neuroactivos puedan tener también importantes acciones ansiolíticas. ¿Por qué una apertura más tónica y supuestamente mantenida de los canales de cloro sería algo bueno para la depresión? En el caso de la depresión posparto, se podría explicar sobre la

base de que las mujeres embarazadas tienen altos niveles circulantes y presumiblemente cerebrales de esteroides neuroactivos. Cuando dan a luz, se produce un descenso precipitado en los níveles de esteroides neuroactivos circulantes, hipotéticamente desencadenando la aparición repentina de un episodio depresivo mayor cuando se pierde la inhibición tónica. El restablecimiento de los niveles de esteroides neuroactivos -y la inhibición tónicadurante 60 horas de infusión intravenosa puede ser suficiente para que el paciente responda revirtiendo su depresión y después con un tiempo adicional para adaptarse a los niveles más bajos de esteroides neuroactivos después del parto. Esta es una teoría razonable pero aún no probada. Puede que sea un poco más difícil entender por qué la modulación alostérica positiva por un esteroide neuroactivo trataría otras formas de depresión, y rápidamente. Sin embargo, los esteroides neuroactivos ejercen sus efectos antidepresivos, siendo claramente los sitios GABA, extrasinápticos insensibles a benzodiazepina los objetivos, porque las benzodiacepinas que actúan en los sitios GABA, sensibles a benzodiazepina no tienen una acción antidepresiva fuerte. Cabe destacar que los esteroides neuroactivos actúan tanto sobre los receptores GABA, sensibles a benzodiacepina como sobre los receptores GABA, insensibles a benzodiacepina. Sin embargo, su única acción tienen lugar en los sitios insensibles a benzodiacepinas y es esta acción la que despierta un gran interés sobre cómo los esteroides neuroactivos facilitan hipotéticamente sus acciones antidepresivas.

La hipótesis monoaminérgica de la depresión

La teoría clásica acerca de la etiología biológica de la depresión hipotetiza que la depresión se debe a una deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos. La manía sería lo opuesto, debido a un exceso de neurotransmisión monoaminérgica. Así, la idea era que en ocasiones disminuía la cantidad "normal" de neurotransmisores monoaminérgicos (Figura 6-24A) quizá por un proceso patológico desconocido, estrés o drogas (Figura 6-24B) dando lugar a los síntomas de depresión. Hoy en día no se dispone todavía de evidencias directas que apoyen la hipótesis monoaminérgica. Se realizó un gran esfuerzo, especialmente en la década de 1960 y en la de 1970, para identificar las deficiencias teóricas de los neurotransmisores monoaminérgicos en depresión y su exceso en manía. Hasta la fecha este esfuerzo, desafortunadamente, ha producido resultados mixtos y a veces confusos, abriendo la puerta a la investigación de mejores explicaciones

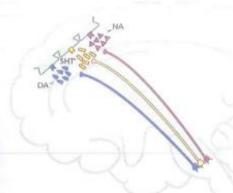
del vinculo potencial entre monoaminas y trastornos del humor.

La hipótesis del receptor monoaminérgico y factores neurotróficos

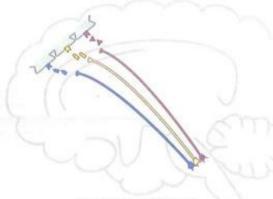
Debido a estas y otras dificultades con la hipótesis monoaminérgica de la depresión, la atención de las hipótesis acerca de la etiología de la depresión se ha trasladado desde los propios neurotransmisores monoaminérgicos hacia sus receptores y los posteriores eventos moleculares que estos receptores desencadenan, incluida la regulación de la expresión génica y el papel de los factores del crecimiento. También hay un gran interés puesto sobre la influencia de la natura versus nurtura (genes frente entorno y epigenética) en los circuitos cerebrales regulados por monoaminas, especialmente lo que ocurre cuando se combinan cambios epigenéticos por experiencias vitales estresantes con la herencia de diversos genes de riesgo que pueden hacer a un individuo vulnerable a esos factores de estrés ambientales

La hipótesis de los receptores neurotransmisores de la depresión postula que una anomalía en los receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos conduce a la depresión (Figura 6-24B). Así, si el déficit de neurotransmisores monoaminérgicos es el tema central de la hipótesis monoaminérgica de la depresión (Figura 6-24B), la hipótesis de los receptores de los neurotransmisores monoaminérgicos sobre la depresión lleva este tema un paso más allá: a saber, que el agotamiento de neurotransmisores causa una regulación compensatoria al alza de los receptores postsinápticos de dichos neurotransmisores (Figura 6-24C). En general, también falta evidencia en este sentido. Los estudios post mortem generalmente muestran un incremento en el número de receptores de serotonina 2 en el córtex frontal de pacientes que se han suicidado. Además, algunos estudios de neuroimagen han identificado anomalías en los receptores serotoninérgicos de pacientes deprimidos, pero esta aproximación no ha tenido éxito en la identificación de lesiones moleculares consistentes y replicables en receptores mono aminérgicos en la depresión. De este modo, no existen evidencias claras y convincentes de que la deficiencia monoaminérgica justifique la depresión; esto es, no existe un déficit monoaminérgico "real". Igualmente, no existen evidencias claras y convincentes de que las anomalías en los receptores monoaminérgicos justifiquen la depresión. Aunque la hipótesis monoaminérgica resulta obviamente demasiado simplista para explicar la depresión, sí ha permitido focalizar la atención en los tres sistemas de neurotransmisión monoaminérgica: noradrenalina, dopamina y serotonina. Esto ha llevado a una mejor

Hipótesis del receptor monoaminérgico en depresión



estado normal - sin depresión



depresión - por deficiencia de monoaminas

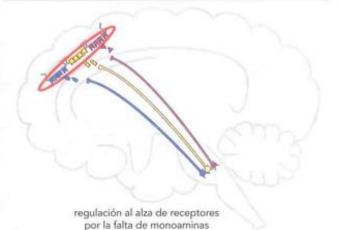


Figura 6-24 Hipótesis del receptor monoaminérgico en la depresión. (A) Según la hipótesis clásica monoaminérgica de la depresión, cuando hay una cantidad "normal" de actividad de neurotransmisores monoaminérgicos, hay una cantidad "normal" de actividad de los neurotransmisores de monoaminas, no hay depresión presente. (B) La hipótesis monoaminérgica de la depresión postula que si la cantidad "normal" de actividad de los neurotransmisores de monoaminas se reduce, se agota o es disfuncional por alguna razón, puede sobrevenir la depresión. (C) La hipótesis de los receptores monoaminérgicos en la depresión amplía la hipótesis clásica monoaminérgica de la depresión, postulando que la actividad deficiente de los neurotransmisores monoaminérgicos provoca un aumento de los receptores de neurotransmisores postsinápticos, y que esto conduce a la depresión.

comprensión del funcionamiento fisiológico de estos tres neurotransmisores y más opciones de tratamiento farmacológico para la depresión, con numerosas variaciones terapéuticas sobre el tema del objetivo monoaminérgico. Estas estrategias terapéuticas y farmacológicas se tratan en profundidad en el Capítulo 7.

Más allá de las monoaminas: La hipótesis de la neuroplasticidad y la neuroprogresión en la depresión Uno de los indicios de que la depresión no se debe simplemente a monoaminas deficientes y que los fármacos para la depresión simplemente restauran esas monoaminas deficientes es la observación de que los fármacos clásicos para la depresión aumentan las monoaminas casi de inmediato, pero la mejora clínica de la depresión se retrasa unas semanas (Figura 6-25). Esto condujo a la búsqueda de eventos moleculares que se correlacionan en el tiempo con el inicio de los efectos antidepresivos clínicos. Algunos de los primeros descubrimientos mostraron que el retraso en la regulación a la baja de los receptores de neurotransmisores tras la elevación inmediata de las monoaminas después de la administración de fármacos para la depresión se correlaciona en el tiempo con el inicio de los efectos

Otros eventos moleculares que se correlacionan con el momento de inicio de los efectos antidepresivos clínicos

antidepresivos clínicos (Figuras 6-25 y 6-26). La regulación

a la baja de los receptores de neurotransmisores también se

correlaciona con la aparición de tolerancia a algunos de los

efectos secundarios de los fármacos utilizados para tratar

tras la administración de fármacos para la depresión incluyen la sintesis de factores de crecimiento como el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) (Figura 6-27). Una hipótesis actual notable es que el estrés, la inflamación y otros factores genéticos y ambientales (como la adversidad en los primeros años de vida, el microbioma y las enfermedades crónicas) conducen a la pérdida de factores de crecimiento (Figura 6-28) y esto conduce a su vez a la neuroprogresión, empezando por la falta de mantenimiento sináptico y luego la pérdida de sinapsis y de arborización dendrítica, y en última instancia conduce a la pérdida de las propias neuronas (Figura 6-29, izquierda), momento en el que la neuroprogresión se vuelve irreversible. El efecto de la pérdida de factores de crecimiento en el mantenimiento de la integridad sináptica de los factores de crecimiento y la conectividad se muestra en los insertos microscópicos de la Figura 6-30 (véase la pérdida de espinas dendríticas que indica la pérdida de sinapsis a la derecha). Ominosamente, puede observarse elevados grados de pérdida sináptica y neuronal en las exploraciones cerebrales de resonancia magnética estructural (Figura 6-30). También hay informes de estudios de neuroimagen funcional de la conectividad anormal de los circuitos cerebrales en la depresión.

La neurobiología hipotética de la neuroprogresión en la depresión es multifactorial (Figura 6-31). Además de la posible producción deficiente de factores de crecimiento (Figuras 6-27 a 6-29; 6-31), existe también la teoría de la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) en la depresión, y esto también contribuiría a

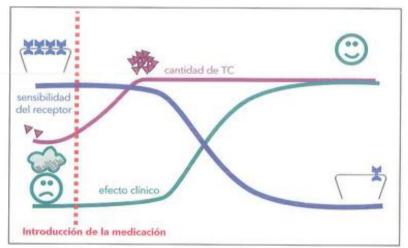
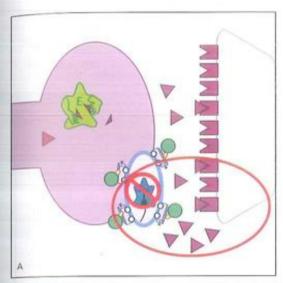


Figura 6-25 Curso temporal de los efectos de los fármacos para la depresión. Esta figura representa los diferentes cursos de tiempo para tres efectos de la mayoría de los fármacos utilizados para tratar la depresión: cambios clínicos, cambios en los neurotransmisores (NT) y cambios en la sensibilidad de los receptores. En concreto, la cantidad de neurotransmisores cambia con relativa rapidez tras la introducción de un fármaco para la depresión. Sin embargo, el efecto clínico se retrasa, al igual que la desensibilización, o regulación a la baja, de los receptores de los neurotransmisores. Esta correlación temporal de los efectos clínicos con los cambios en la sensibilidad de los receptores ha dado lugar a la hipótesis de que los cambios en la sensibilidad de los receptores de los neurotransmisores pueden mediar los efectos clínicos de los fármacos utilizados para la depresión. Estos efectos clínicos incluyen no sólo acciones antidepresivas y ansiolíticas, sino también el desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios agudos.

la depresión.

Hipótesis del receptor de neurotransmisor en la acción antidepresiva



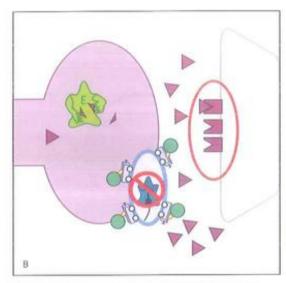


Figura 6-26 Hipótesis del receptor de neurotransmisor en la acción antidepresiva. Aunque los fármacos para la depresión provocan un aumento inmediato de las monoaminas, no tienen efectos terapéuticos inmediatos. Esto puede explicarse por la hipótesis de los receptores monoaminérgicos en la depresión, que afirma que la depresión está causada por la regulación al alza de los receptores monoaminérgicos; por lo tanto, los efectos antidepresivos clínicos estarian relacionados con la regulación al a baja de esos receptores, como se muestra aquí. (A) Cuando se bloquea la bomba de recaptación de monoamina, esto provoca una mayor acumulación de neurotransmisor (en este caso, noradrenalina) en la sinapsis. (B) La mayor disponibilidad del neurotransmisor hace que los receptores se reduzcan. El curso temporal de la adaptación de los receptores es coherente tanto con los efectos clínicos retardados de los fármacos para la depresión como con el desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios.

La señal de monoamina aumenta la liberación de BDNF, modificando la inervación monoaminérgica

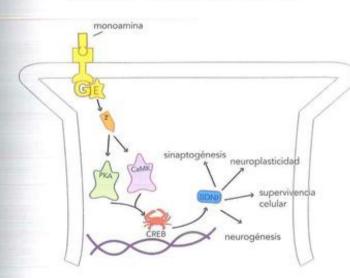


Figura 6-27 La señal de monoamina y la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). La hipótesis de la neuroprogresión de la depresión establece que la depresión estaría provocada por una reducción de la síntesis de proteinas implicadas en la neurogénesis y la plasticidad sináptica. El BDNF fomenta el crecimiento y desarrollo de las neuronas inmaduras, incluyendo las monoaminérgicas, refuerza la supervivencia y función de neuronas adultas y ayuda a mantener las conexiones sinápticas. Dado que el BDNF es importante para la supervivencia neuronal, el descenso de sus niveles podría contribuir a una atrofia celular. En algunos casos, los bajos niveles de BDNF pueden incluso causar pérdida celular. Las monoaminas pueden aumentar la disponibilidad de BDNF iniciando cascadas de transducción de señal que dan lugar a su liberación. Así, el aumento de la disponibilidad sináptica de monoaminas por los inhibidores de la recaptación puede dar lugar a aumentos posteriores de los factores neurotróficos, un efecto molecular que se correlacionaría en el tiempo con los efectos clínicos.

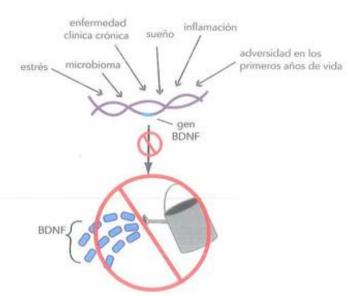


Figura 6-28 Los factores genéticos y ambientales pueden conducir a la pérdida de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), los cuales desempeñan un papel en el correcto crecimiento y mantenimiento de las neuronas y las conexiones neuronales. Múltiples factores ambientales, como el estrés crónico, la inflamación, las enfermedades crónicas, las adversidades en los primeros años de vida, cambios en el microbioma y alteraciones del sueño podrian contribuir a la neuroprogresión en la depresión causando cambios epigenéticos que desactivan los genes del BDNF, reduciendo potencialmente su producción.

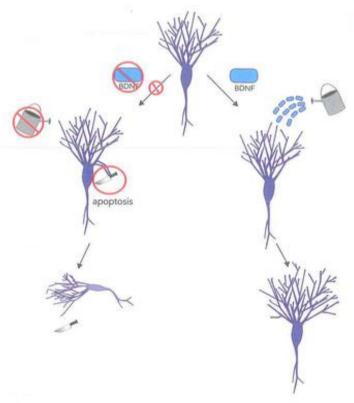


Figura 6-29 Producción de la supresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El BDNF desempeña un papel importante en el crecimiento correcto y el mantenimiento de neuronas y conexiones neuronales (derecha). Si los genes del BDNF están desconectados (izquierda), el descenso resultante de BDNF podría comprometer la capacidad del cerebro de crear y mantener las neuronas y sus conexiones. Esto podría dar lugar a una pérdida de sinapsis o incluso de neuronas enteras por apoptosis.

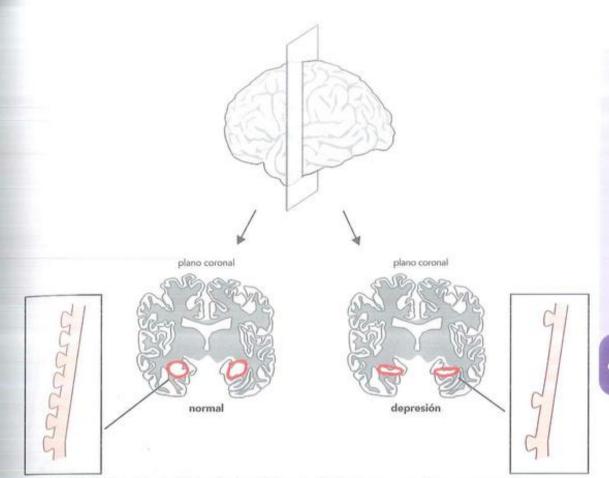


Figura 6-30 Pérdida de espinas dendríticas en la depresión. La reducción de los factores neurotróficos compromete el mantenimiento de la integridad sináptica y la conectividad y, en última instancia, puede conducir a la pérdida de sinapsis. Esto se ha demostrado en estudios de resonancia magnética estructural del volumen del hipocampo, en el que los pacientes con depresión tienen menos espinas dendríticas.

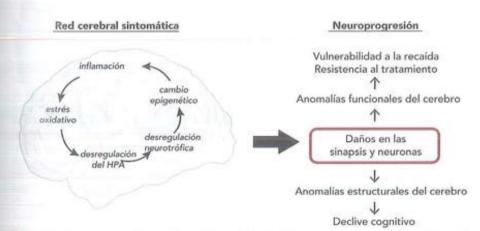


Figura 6-31 La neuroprogresión en la depresión es multifactorial. La neuroprogresión en la depresión puede estar relacionada con múltiples factores que pueden interactuar entre si. La inflamación, el estrés oxidativo y la desregulación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) pueden contribuir a la desregulación neurotrófica, dando lugar a cambios epigenéticos que exacerbarian aún más la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción del eje HPA. Todos estos factores pueden contribuir, en última instancia, a dañar las sinapsis y las neuronas, dando lugar a anormalidades funcionales y estructurales del cerebro.

la neurodegeneración (Figuras 6-31, 6-32A y 6-32B). Las neuronas del área hipocampal y de la amígdala normalmente suprimen el eje HPA (Figura 6-32A), de modo que si el estrés provoca una atrofia de las neuronas hipocampales y de la amigdala, con pérdida de su input inhibitorio al hipotálamo, esto podría dar lugar a sobreactividad del eje HPA (Figura 6-32B). (Figura 6-39B). En depresión, las anormalías del eje HPA han sido constatadas desde hace tiempo, incluyendo niveles elevados de glucocorticoides e insensibilidad del eje HPA a la inhibición del feedback (Figura 6-32B). Contamos con evidencia que sugiere que los glucocorticoides a altos niveles podrían incluso ser tóxicos para las neuronas y contribuir a su atrofia bajo estrés crónico (Figura 6-32B). Se están ensayando nuevos tratamientos antidepresivos que actúan sobre los receptores del factor de liberación de corticotropina (FLC), los receptores de vasopresina 1B, y los receptores glucocorticoides (Figura 6-32B), en un intento por detener e incluso revertir estas anomalías del HPA en depresión y otros trastornos psiquiátricos relacionados con el estrés.

Otro factor que puede contribuir a la neurodegeneración en al menos un subconjunto de pacientes con depresión es la neuroinflamación (Figura 6-33). Es decir, una serie de condiciones y factores contribuyen a la inflamación que invade el sistema nervioso central en una serie de trastornos psiquiátricos, tal vez especialmente en la depresión (Figura 6-33). Estos factores incluyen no sólo el estrés crónico, sino también la obesidad, la adversidad en la vida temprana/infantil, la alteración del microbioma y numerosas patologías inflamatorias crónicas (Figura 6-33A). En estos pacientes, la hipótesis es que estos factores activan la microglía en el cerebro para liberar moléculas proinflamatorias (Figura 6-33B), que a su vez atraen a células inmunitarias, como monocitos y macrófagos al cerebro (Figura 6-33C) donde interrumpen la neurotransmisión (Figura 6-33D), causan estrés químico oxidativo, disfunción mitocondrial, disfunción del eje HPA, reducción de la disponibilidad del factor neurotrófico. y cambios epigenéticos en la expresión genética no

El eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)

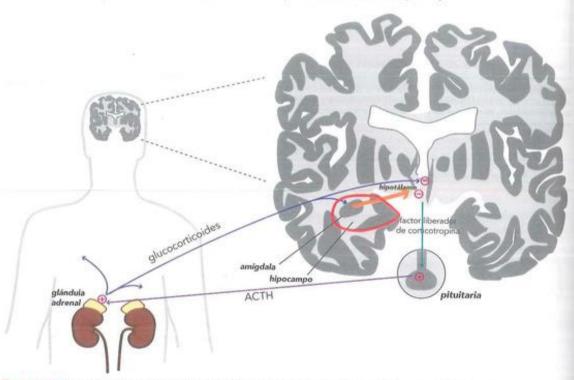


Figura 6-32A Eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La respuesta normal al estrés implica la activación del hipotálamo y un aumento resultante del factor liberador de corticotropina (FLC), que a su vez estimula la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la hipófisis. La ACTH provoca la liberación de glucocorticoides de la glándula adrenal, que retroalimentan al hipotálamo e inhiben la liberación de FLC, lo que pone fin a la respuesta al estrés. La amígdala y el hipocampo también proporcionan información al hipotálamo, para suprimir la activación del eje HPA.

Atrofia hipocampal y HPA hiperactivo en depresión

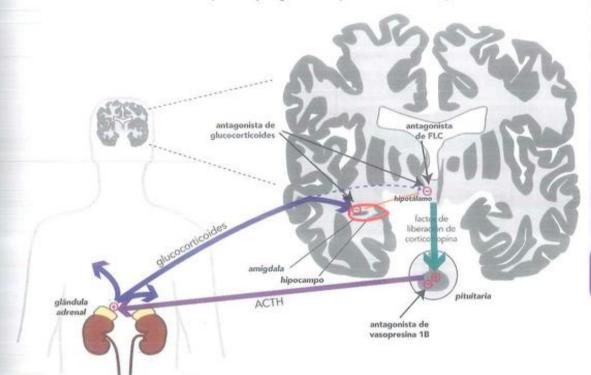


Figura 6-32B Atrofia hipocampal y eje HPA hiperactivo en depresión. En situaciones de estrés crónico, la excesiva liberación de glucocorticoide puede llegar a causar atrofia hipocampal. Dado que el hipocampo inhibe el eje HPA, la atrofia en esta región podría dar lugar a una activación crónica del eje HPA, lo que podría aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedada psiquiátrica. Dado que el eje HPA es un elemento central para el procesamiento del estrés, podría resultar que localiza nuevos objetivos para el tratamiento de los trastornos inducidos por estrés en el eje HPA. Los mecanismos que están siendo examinados incluyen el antagonismo de los receptores glucocorticoides, los receptores del factor de liberación de corticotropina (FLC) y los receptores de vasopresina 1B.

deseada (Figura 6-31), lo que conduce finalmente a la pérdida de sinapsis y a la muerte de neuronas (Figura 6-31 y 6-33D).

Otra hipótesis sobre la base neurobiológica al menos para algunos pacientes con depresión es que se trata de un trastorno del ritmo circadiano que provoca un retraso de fase en el ciclo de sueño-vigilia (Figura 6-34). El grado de este retraso de fase se correlaciona con la gravedad de la depresión. Numerosas mediciones fisiológicas de los ritmos circadianos también se alteran en la depresión, desde el aplanamiento del ciclo diario de la temperatura corporal, la elevación de la secreción de cortisol a lo largo del día, y también la reducción de la secreción de melatonina, que también suele alcanzar su punto máximo por la noche y en la oscuridad (Figura 6-35). Las elevaciones de la secreción de cortisol y las anomalías del eje HPA en la depresión se han discutido anteriormente (Figuras 6-32A y B). Otros ritmos circadianos que pueden estar alterados en la depresión incluyen una reducción del BDNF y de la neurogénesis, también

comentados anteriormente, y que normalmente alcanzan su punto máximo por la noche. La desincronización de los procesos biológicos puede ser tan acusada que es posible caracterizar la depresión como un fenómeno fundamentalmente circadiano. Es posible, al menos para algunos pacientes, que la depresión se deba a un reloj circadiano "roto". Numerosos genes operan de manera circadiana, sensibles a los ritmos de luz y oscuridad y se denominan "genes reloj". Las anomalías en varios genes del reloj se han relacionado con los trastornos del humor y para estos pacientes con un trastorno del ritmo circadiano (Figura 6-34), los tratamientos del ritmo circadiano como la luz brillante (Figura 6-36A), melatonina (Figura 6-36B), adelanto de fase, retraso de fase, e incluso la privación del sueño pueden tener efectos terapéuticos.

No sólo todos estos diversos factores desencadenados por neuroinflamación, el estrés, la genética y el medio ambiente (Figuras 6-28, 6-30, 6-31 y 6-33) contribuyen a la disfunción sináptica y a las anomalías estructurales del cerebro con declive

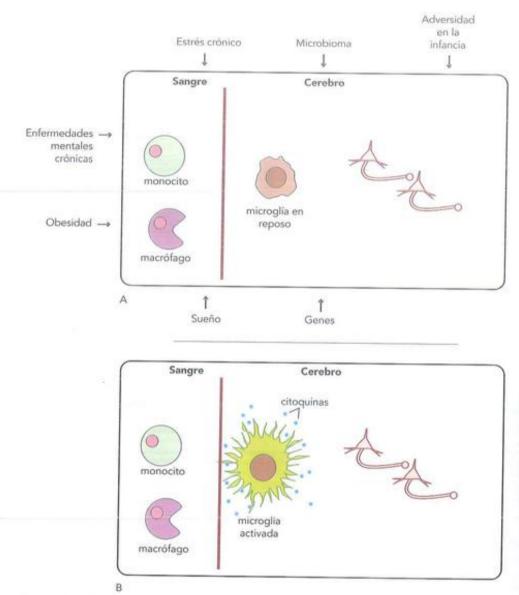
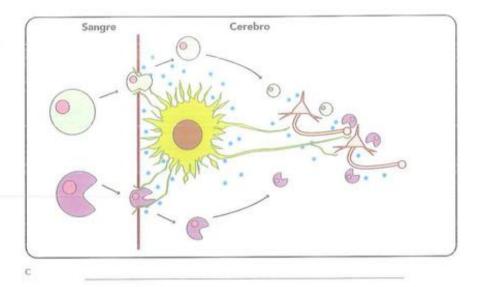


Figura 6-33 Neuroinflamación en la depresión. La neurodegeneración en la depresión podría estar relacionada con el desarrollo de neuroinflamación en algunos pacientes. (A) El estrés crónico, la obesidad, las adversidades en los primeros años de vida, la alteración del microbioma, los problemas crónicos de sueño y las enfermedades inflamatorias crónicas pueden contribuir al desarrollo de la neuroinflamación. Aquí se muestran los factores inmunitarios en la sangre y la microglia en reposo en el cerebro. (B) Si la microglia del cerebro se activa debido al estrés crónico, la obesidad, etc., puede liberar citoquinas proinflamatorias.

funcional, sino que teóricamente acaban por conducen a por lo menos tres resultados clínicos muy poco deseables en depresión:

deterioro cognitivo duradero mayor vulnerabilidad a nuevos episodios de depresión resistencia al tratamiento con fármacos monoaminérgicos para la depresión Los episodios depresivos mayores se denominan, por supuesto, según sus síntomas de humor de tristeza y depresión, y de hecho el humor triste es el que más se asocia con el deterioro general del funcionamiento, pero la segunda asociación más fuerte con el deterioro del funcionamiento general es la de los síntomas cognitivos, lo que quizás sea un poco sorprendente para algo llamado



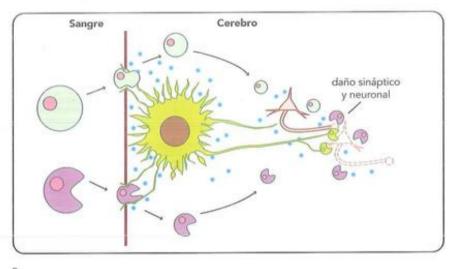


Figura 6-33 (cont.) (C) Las citoquinas proinflamatorias atraen a las células inmunitarias, como los monocitos y los macrófagos, al cerebro. (D) Los monocitos y los macrófagos pueden interrumpir la neurotransmisión, causar estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, afectar a la función del eje HPA, reducir la disponibilidad de factores neurotróficos y provocar cambios epigenéticos que, en última instancia, pueden conducir a la pérdida sináptica y a la muerte neuronal.

"trastorno del humor" y no "trastorno cognitivo". Los estudios de neuroimagen funcional sugieren que el deterioro cognitivo puede manifestarse en la necesidad de esfuerzo porque los pacientes deprimidos muestran una mayor activación de las regiones cerebrales implicadas en el control cognitivo, como el córtex prefrontal dorsolateral y el córtex cingulado anterior. El deterioro del hipocampo en la depresión se ha comentado anteriormente y se ilustra en la Figura 6-30, y se correlaciona con la duración de la depresión no tratada.

Los pacientes deprimidos con volúmenes hipocampales más pequeños tienen peor pronóstico. Una estadística sombría es que la memoria en la depresión empeora en función del número de episodios depresivos anteriores, como si dichos episodios fueran perjudiciales para el cerebro y el daño fuera acumulativo. Curiosamente, para apoyar esta inquietante posibilidad está la observación de que la disfunción cognitiva en la depresión puede estar relacionada con el número de episodios anteriores de depresión y con la duración de esos episodios, y no

La depresión causa desfase en el ritmo circadiano de los ciclos de sueño-vigilia

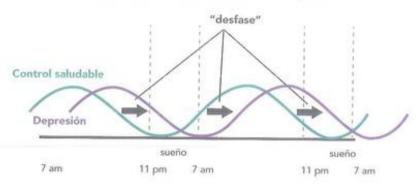


Figura 6-34 La depresión causa desfase en el ritmo circadiano de los ciclos de sueño-vigilia. El ritmo circadiano describe eventos que ocurren en un ciclo de 24 horas. Muchos sistemas biológicos siquen un ritmo circadiano: en particular, el ritmo circadiano es clave para la regulación del ciclo de sueño/vigilia. En pacientes con depresión, el ritmo circadiano suele estar "desfasado", lo que significa que debido a que la vigilia no es estimulada por la mañana, estos pacientes tienden a dormir más tarde. También tienen problemas para dormirse por la noche, lo que incita aún más la sensación de letargo durante el día.

Las mediciones fisiológicas del ritmo circadiano se ven alteradas en la depresión

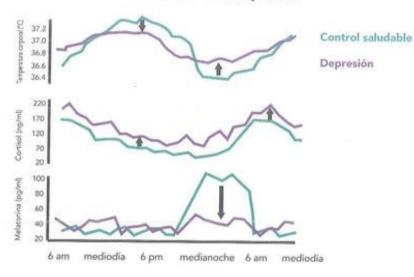


Figura 6-35 Las mediciones fisiológicas del ritmo circadiano se ven alteradas en la depresión. El ritmo circadiano es evidente en múltiples funciones biológicas. incluyendo temperatura corporal, niveles hormonales, tensión arterial, metabolismo. regeneración celular, ciclos de sueño/vigilia y trascripción y traducción del ADN. La coordinación interna ordenada por el ritmo circadiano es esencial para una salud óptima. En la depresión, hay una alteración de las mediciones fisiológicas de los ritmos circadianos. incluyendo menos fluctuación en la temperatura corporal a lo largo del ciclo de 24 horas, el mismo patrón pero niveles elevados de cortisol en 24 horas y la ausencia de pico de niveles de melatonina por la noche.

con la gravedad de los síntomas en un episodio actual, lo que una vez más apunta a un daño anterior. Los síntomas cognitivos son uno de los síntomas residuales más comunes -si no el más común- entre los episodios depresivos una vez que la tristeza y otros síntomas se recuperan. Así, los síntomas cognitivos pueden perdurar más tiempo que los síntomas del humor en el trastorno depresivo mayor.

¿Hasta dónde llega la disfunción cognitiva? Algunos estiman que es aproximadamente el mismo grado de deterioro que uno tiene después de una noche de privación de sueño, o después de una intoxicación etílica, o después de haber tomado una dosis alta de una benzodiacepina o un antihistamínico. Imaginemos vivir todo el día, todos los días, con este grado de deterioro cognitivo. La disfunción cognitiva de este grado no es específica de los pacientes con depresión, sino que es muy común en muchos trastornos psiquiátricos, desde el trastorno unipolar hasta el bipolar, la esquizofrenia, los trastornos de ansiedad/trauma/impulsivos, el TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), y otros. El tratamiento de los síntomas cognitivos con los tratamientos actuales en los trastornos psiquiátricos es, por tanto, una estrategia terapéutica importante, y existe

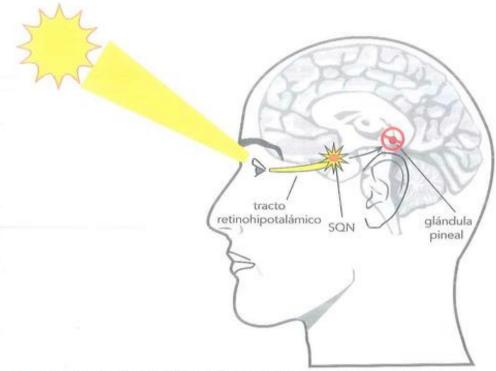


Figura 6-36A Establecimiento del ritmo circadiano, parte 1. Aunque hay diversos factores que pueden afectar el establecimiento del ritmo circadiano, la luz es el sincronizador más potente. Cuando la luz entra a través del ojo, viaja por el tracto retinohipotalámico hasta el núcleo supraquiasmático (SCN) en el hipotálamo. El SCN, por su parte, avisa a la glándula pineal para que detenga la producción de melatonina. Para las personas con depresión que presentan una desregulación de los ritmos circadianos, la terapia de luz brillante a primera hora de la mañana puede ayudar a restablecer el ritmo circadiano.

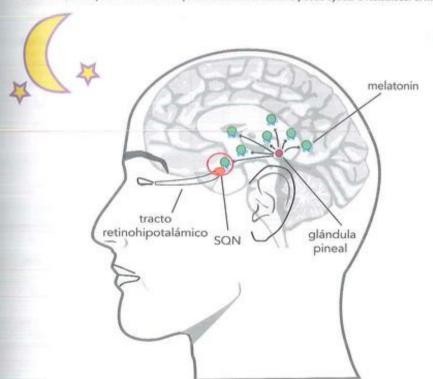


Figura 6-36B Melatonina y ritmo circadiano. Durante los periodos de oscuridad, no hay aferencias desde el tracto retinohipotalámico al núcleo supraquiasmático (SQN) en el hipotálamo. Así, la oscuridad indica a la glándula pineal que produzca melatonina. La melatonina, por su parte, puede actuar sobre el SQN para reestablecer los ritmos circadianos. Para las personas con depresión que tienen ritmos circadianos desregulados, la melatonina a primera hora de la noche puede ayudar a restablecer el ritmo circadiano.

una necesidad acuciante de mejores fármacos para la cognición. Mientras tanto, quizás la mejor oportunidad para prevenir resultados cognitivos y funcionales adversos en la depresión es tratarla de forma temprana y completa, siempre que sea posible.

Los cambios en los resultados estructurales y funcionales de hecho, pueden ser potencialmente reversibles cuando se detectan en la fase de pérdida de sinapsis sin pérdida de neuronas, y esa es la acción postulada de los fármacos de acción rápida para depresión, que actúan sobre los sistemas de glutamato y GABA: desencadenar la formación de nuevas sinapsis. Estos fármacos se analizan en el Capítulo Aquí sólo mencionaremos que la mejora de la neuroplasticidad puede ser posible para los fármacos dirigidos a las monoaminas cuando estos fármacos son eficaces. Más recientemente se ha descubierto que se pueden observar mejoras de neuroplasticidad en modelos animales tras aumentar la neurotransmisión glutamatérgica con nuevos fármacos para la depresión (Figura 6-37). Es posible que esto también ocurra

con los nuevos fármacos GABAérgicos que se están desarrollando actualmente. De ser asi, estos nuevos agentes tienen un efecto antidepresivo rápido, ya que sus efectos moleculares (Figura 6-37) pueden revertir la pérdida sináptica y mostrar la formación de nuevas sinapsis en cuestión de minutos a horas (la reversión de la pérdida de sinapsis en depresión se muestra en la Figura 6-30; véase también el Capítulo 7). Igualmente. los agentes dirigidos al glutamato, GABA y otros objetivos no monoaminérgicos son prometedores para tratar a los pacientes que no responden a los tratamientos monoaminérgicos. El restablecimiento de las cascadas de transducción de señal asociadas a los neurotransmisores de transducción de señal por cualquier mecanismo que pueda tratar con éxito la depresión también aumentaría hipotéticamente el BDNF y otros factores tróficos y, por tanto, restauraría las sinapsis perdidas. En algunas zonas del cerebro, como el hipocampo, no sólo es posible restaurar las sinapsis, sino que es posible que algunas neuronas perdidas puedan incluso ser sustituidas por neurogénesis.

Mejora de la neuroplasticidad en vías posteriores con los nuevos fármacos para la depresión

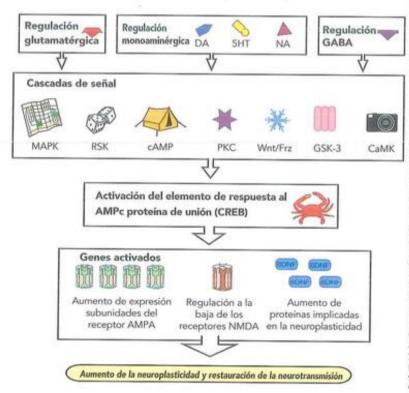


Figura 6-37 Efectos en vias posteriores en la neuroplasticidad. En la depresión. puede haber una deficiencia en la transducción de señal descendente, lo que lleva a una reducción de la síntesis de las proteínas implicadas en la neurogénesis y la plasticidad sináptica, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). El tratamiento con fármacos para la depresión, tanto los tradicionales inhibidores de la recaptación monoaminérgica como los nuevos agentes que afectan al glutamato o GABA, puede estimular una variedad de cascadas de señal. Cada una de las cascadas de señal descritas es capaz de activar la proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc (CREB), que puede provocar la expresión de numerosos genes implicados en la neuroplasticidad, incluido el BDNF. Otra forma de plasticidad sináptica, la potenciación a largo plazo (LTP). implica el fortalecimiento de sinapsis a través de la modulación de los receptores de glutamato. La activación de CREB aumenta la expresión de α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4isoxazol-propiónico (AMPA) y regula a la baja las subunidades de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). La modificación de la relación AMPA:NMDA aumentando los AMPA y reduciendo la entrada de NMDA puede restablecer la homeostasis del glutamato y facilitar la neuroplasticidad en el cerebro deprimido.

SÍNTOMAS Y CIRCUITOS EN LOS TRASTORNOS DEL HUMOR

Actualmente, una de las principales hipótesis en nsiguiatría es que los síntomas psiquiátricos están relacionados con un procesamiento de información ineficaz en circuitos cerebrales específicos, con diferentes circuitos que intervienen en diferentes síntomas según una comprensión en evolución de la distribución topográfica de diferentes funciones en diferentes regiones del cerebro, a veces llamadas nodos, y en diferentes circuitos cerebrales, con conexiones que forman redes. Aunque posiblemente sea reduccionista y demasiado simplificada, la noción teórica consiste en asociar nodos específicos de la red con síntomas psiquiátricos específicos. Aquí discutiremos cómo esta idea podría aplicarse a los nueve síntomas de un episodio depresivo grave (Figura 6-1) y los nueve sintomas de un episodio maníaco (Figura 6-2).

¿Por qué hacer esto si nuestra información es todavía incompleta y en evolución sobre los ámbitos de la psicopatología y los circuitos subyacentes? Porque nos ayuda a comprender mejor los síntomas que presentan nuestros pacientes, así como los síntomas que persisten después del tratamiento. El objetivo de este enfoque es tener una estrategia para aliviar todos los síntomas para llegar a la remisión completa, y para hacerlo de la forma más racional posible, basándonos en cómo se cree que se regulan esos circuitos específicos por

los neurotransmisores en el funcionamiento normal y en trastornos psiquiátricos. Esta estrategia también implica el uso racional de los fármacos disponibles que se sabe que se dirigen la regulación de esos mismos neurotransmisores y, por lo tanto, para mejorar los síntomas que esos neurotransmisores regulan.

Expliquemos ahora cómo funciona esta estrategia. Cada uno de los nueve síntomas enumerados para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor puede ser mapeado en circuitos cerebrales cuyo procesamiento ineficiente de la información teóricamente provoca estos síntomas (compárese la Figura 6-1 y la Figura 6-38). Cada uno de los síntomas enumerados para el diagnóstico de un episodio maníaco se puede asignar de forma similar en algunos de estos mismos circuitos cerebrales, pero también en otros (comparar las Figuras 6-2 y 6-39). Obsérvese la inervación de estas diversas áreas cerebrales por los tres sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos (Figura 6-40). El glutamato y el GABA son omnipresentes en todas las áreas del cerebro. Este patrón de inervación monoaminérgica ofrece la oportunidad de dirigirse a varios neurotransmisores para mejorar la eficiencia del procesamiento de la información en estas áreas del cerebro, y así, reducir los síntomas. Cada nodo de las redes que regulan los síntomas psiquiátricos tiene neurotransmisores distribuidos en un patrón único, aunque parcialmente superpuesto, que regula cada región cerebral hipotéticamente defectuosa (véanse las Figuras 6-38 a 6-40). La focalización

Correspondencia de cada síntoma de diagnóstico de un episodio depresivo mayor con los circuitos cerebrales que hipotéticamente funcionan mal

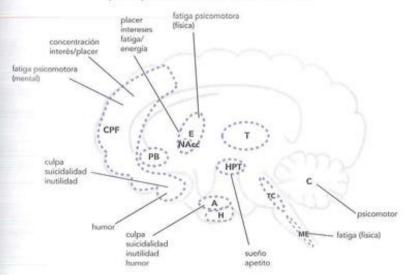


Figura 6-38 Correspondencia entre los síntomas de depresión y los circuitos. Las alteraciones en la actividad neuronal y en la eficiencia del procesamiento de la información dentro de cada una de las regiones del cerebro que se muestran aquí pueden conducir a los síntomas de un episodio depresivo mayor. La funcionalidad de cada región del cerebro está hipotéticamente asociada con una constelación diferente de síntomas. CPF, córtex prefrontal; PB, prosencéfalo basal; E, estriado; NAcc, núcleo accumbens; T, tálamo; HPT, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; TC, tronco cerebral centros neurotransmisores; ME, médula espinal; C, cerebelo.

Correspondencia de cada síntoma de diagnóstico de un episodio maníaco con los circuitos cerebrales que hipotéticamente funcionan mal

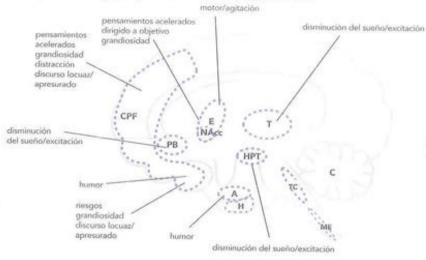


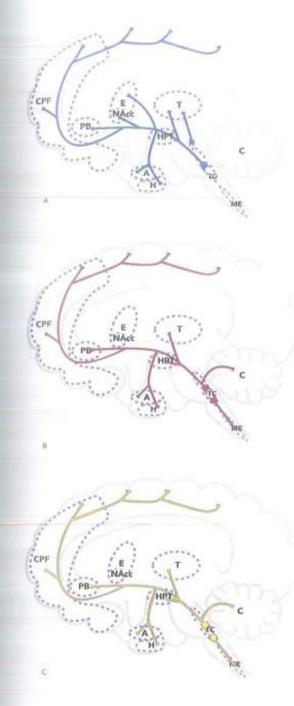
Figura 6-39 Correspondencia de los síntomas de manía con los circuitos. Las alteraciones en la neurotransmisión dentro de cada una de las regiones cerebrales. que se muestran aqui pueden ser hipotéticamente vinculadas a los diversos síntomas de un episodio maníaco. La funcionalidad de cada región del cerebro puede estar asociada con una constelación de síntomas diferente. CPF, cortex prefrontal; PB, prosencéfalo basal; E, estriado; NAcc, micleo accumbens; T, tálamo: HPT, hipotálamo; A, amigdala: H, hipocampo; TC, tronco cerebral centros neurotransmisores; ME, médula espinal; C, cerebelo.

en cada región con fármacos que actúan sobre los neurotransmisores relevantes que regulan esas regiones cerebrales puede reducir cada uno de los síntomas. La idea es que siempre que el ajuste de neurotransmisión específica facilitada por un neurotransmisor pueda mejorar la eficiencia del procesamiento de la información en los circuitos hipotéticamente defectuosos para cada síntoma específico, eso aliviará dicho síntoma. Si tiene éxito, esta focalización de los neurotransmisores en áreas cerebrales podría incluso eliminar todos los síntomas y hacer que un episodio depresivo grave entre en remisión.

Muchos de los síntomas de la depresión relacionados con el humor pueden clasificarse como demasiado poco afecto positivo, o demasiado afecto positivo, o demasiado afecto negativo (Figura 6-41). Esta idea está relacionada con el hecho de que hay conexiones anatómicas difusas de monoaminas en el cerebro, con una disfunción difusa de la dopamina en este sistema que impulsa la reducción del afecto positivo, una disfunción difusa de la serotonina que impulsa predominantemente el aumento del afecto negativo, y una disfunción de la noradrenalina que está involucrada en ambos. Así, la reducción del afecto positivo incluye síntomas como el humor deprimido, pero también pérdida de felicidad, alegría, interés, placer, estado de alerta, energía, entusiasmo y confianza en sí mismo (Figura 6-41, izquierda). La mejora de la función de la dopamina y posiblemente también de la función de la noradrenalina puede mejorar la información en los circuitos que median en este grupo de síntomas. Por otro lado, el aumento del afecto negativo incluye no sólo el humor deprimido, sino culpa, repulsión, miedo, ansiedad, hostilidad, irritabilidad

y soledad (Figura 6-41, derecha). La mejora de la función de la serotonina, y posiblemente de la noradrenalina, puede mejorar el procesamiento de la información en los circuitos que hipotéticamente median este grupo de sintomas. Los pacientes con síntomas de ambos grupos, es posible que necesiten tratamientos de triple acción que potencien las tres monoaminas.

El mismo paradigma general de la regulación de los neurotransmisores en la eficiencia del procesamiento de la información en circuitos cerebrales específicos puede aplicarse a la manía y a estados mixtos, así como a la depresión. Aunque una noción simplista es que el problema del circuito en la manía puede ser el opuesto al de la depresión, es decir, demasiada actividad en la manía frente a la escasa actividad neuronal y de neurotransmisores en la depresión, la realidad es que se pueden tener síntomas maníacos y depresivos al mismo tiempo, y se puede atravesar todo el espectro del humor, desde la depresión total, con cantidades crecientes de manía, hasta llegar a la manía pura (Figura 6-7). Una noción más sofisticada y moderna del trastorno del humor es que la transmisión neuronal en circuitos cerebrales ineficientes puede ser caótica y no sólo demasiado alta o demasiado baja. Las ilustraciones dibujadas en este capítulo implican a veces que hay una sola neurona que va de un nodo a otro en la red (véase, por ejemplo, la Figura 6-40), pero la realidad es que cada nodo de la red está conectado por un vasto haz de neuronas, y no todas ellas funcionan hipotéticamente de la misma manera en un trastorno del humor. Algunas pueden tener una neurotransmisión que tal vez esté



elevada, disminuida o normal, y otras que vacilan caóticamente de arriba a abajo en la actividad. No es de extrañar que un paciente pueda presentar síntomas de manía concomitante durante un episodio depresivo

Figura 6-40 Principales proyecciones monoaminérgicas. (A) La dopamina tiene amplias provecciones ascendentes que se originan predominantemente en el tallo cerebral (particularmente en el área tegmental ventral y substantia nigra) y se extienden via hipotálamo hasta el córtex prefrontal, prosencéfalo basal, estriado, nucleus accumbens, y otras regiones. La neurotransmisión dopaminérgica está relacionada con el movimiento, el placer y la recompensa, la cognición, la psicosis, y otras funciones. Además, hay proyecciones directas desde otras zonas al tálamo, creando el "sistema talámico dopaminérgico", que posiblemente interviene en la activación y en el sueño. (B) La noradrenalina tiene proyecciones ascendentes y descendentes. Las proyecciones noradrenérgicas ascendentes se originan principalmente en el locus coeruleus del tallo cerebral; se extienden a múltiples regiones cerebrales, tal como aquí se muestra y regulan el humor, la activación, la cognición y otras funciones. Las proyecciones noradrenérgicas descendentes se extienden hacia abajo de la médula espinal y regulan las vías del dolor CPF, córtex prefrontal; PB, prosencéfalo basal; E, estriado; NAcc, núcleo accumbens; T, tálamo; HPT, hipotálamo; A, amígdala; H, hipocampo; TC, tronco cerebral centros neurotransmisores; ME, médula espinal; C, cerebelo.

completo, no sólo de un episodio a otro, sino incluso dentro de un mismo episodio a lo largo del tiempo. Esta situación presenta un reto para encontrar tratamientos que puedan estabilizar en lugar de simplemente aumentar o reducir la acción de los neurotransmisores. Los tratamientos para los trastornos del humor se analizan en detalle en el Capítulo 7.

Selección de tratamientos basados en los síntomas

El psicofarmacólogo con conocimientos neurobiológicos puede optar por un enfoque basado en los síntomas para seleccionar o combinar una serie de fármacos para el tratamiento de la depresión, manía y estados mixtos (Figuras 6-42 a 6-44). Esta estrategia permite la construcción de una cartera de múltiples mecanismos psicofarmacológicos para tratar todos los síntomas residuales de un trastorno del humor hasta que el paciente logre una remisión duradera. Los fármacos específicos y las opciones de tratamiento se analizan en el Capítulo 7. Aquí cubrimos los fundamentos para pensar en términos neurobiológicos, es decir, la anatomía de los circuitos cerebrales que regulan síntomas específicos (Figuras 6-38 y 6-39) y los neurotransmisores que regulan los circuitos (Figura 6-40). El propósito de este enfoque es aplicar la comprensión de cómo actúa un determinado fármaco sobre los neurotransmisores, para que el clínico pueda tomar decisiones de tratamiento racionales. A partir de este enfoque, la elección del tratamiento se basa en abordar los síntomas específicos de un paciente determinado actuando sobre el conjunto único de circuitos cerebrales que funcionan mal hipotéticamente.

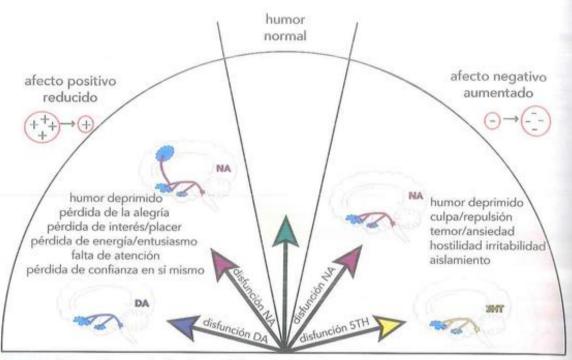


Figura 6-41 Afecto positivo y negativo. Los sintomas de depresión relacionados con el humor pueden ser caracterizados en términos de su expresión afectiva -es decir, si causan una reducción del afecto positivo o un aumento del afecto negativo. Los sintomas que conducen a una reducción del afecto positivo incluyen humor deprimido; pérdida de la alegría, interés o placer; pérdida de energía o entusiasmo; atención disminuida; y autoconfianza disminuida. La reducción del afecto positivo puede estar hipotéticamente relacionada con disfunción dopaminérgica, y también con una posible disfunción noradrenérgica. Los sintomas asociados con aumento del afecto negativo incluyen humor deprimido, culpa, repulsión, temor, ansiedad, hostilidad, irritabilidad y aislamiento. El aumento del afecto negativo puede estar hipotéticamente relacionado con la disfunción serotoninérgica y quizás con la disfunción noradrenérgica.

Algoritmo basado en los síntomas para el tratamiento de la depresión, parte 1 Síntomas diagnósticos residuales más comunes



Figura 6-42 Algoritmo basado en los síntomas para los antidepresivos, parte 1. Aquí se muestra el diagnóstico del trastorno depresivo mayor deconstruido en sus síntomas (definidos en el DSM-5). De estos, los problemas de concentración, las alteraciones del sueño y la fatiga son los síntomas diagnósticos residuales más comunes.

Este enfoque "a medida" intenta abordar las necesidades individuales de cada paciente para aliviar los síntomas especificos, en lugar de tratar a todos los pacientes con un determinado diagnóstico por igual.

¿Cómo se aplica este enfoque? En primer lugar, se evalúan los síntomas y se construye un diagnóstico poniéndolos en una lista de los sintomas específicos que experimenta cada paciente (Figura 6-42). A continuación, se establece la correspondencia de estos sintomas con los circuitos cerebrales que hipotéticamente intervienen (Figura 6-43) y luego con la regulación neurofarmacológica conocida de estos circuitos por los neurotransmisores (Figura 6-44). Por último, las opciones de tratamiento disponibles que se dirigen a estos mecanismos

Algoritmo basado en los síntomas para el tratamiento de la depresión, parte 2:

Correspondencia de los síntomas diagnósticos residuales más comunes con circuitos cerebrales con hipotética disfunción

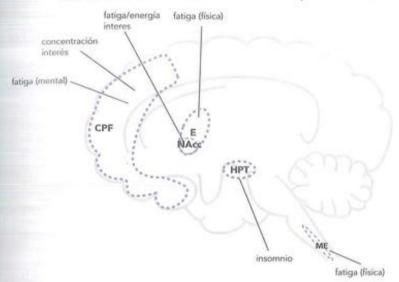


Figura 6-43 Algoritmo basado en los síntomas para el tratamiento de la depresión, parte 2. En esta figura, los síntomas residuales más comunes de la depresión mayor se asocian a los hipotéticos circuitos cerebrales que no funcionan adecuadamente. El insomnio puede asociarse con el hipotálamo, los problemas de concentración con el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) la disminución de interés con el CPFDL y el nucleo accumbens (NAcc) y la fatiga con el CPFDL. estriado (E), NAcc y médula espinal (ME). El interés reducido con el CPF y NAcc y la fatiga con el CPF, E, NAcc y médula espinal

Algoritmo basado en los síntomas para el tratamiento de la depresión, parte 3: Actuación sobre los neurotransmisores reguladores con mecanismos farmacológicos seleccionados

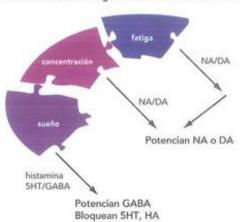


Figura 6-44 Algoritmo basado en los síntomas para el tratamiento de la depresión, parte 3. Los síntomas residuales de la depresión pueden vincularse con los neurotransmisores que los regulan, y de esta forma, seguidamente, con los mecanismos farmacológicos. La fatiga y la concentración están reguladas en mayor medida por la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA), por lo tanto puede ser tratadas con agentes potenciadores de la NA y la DA. La alteración del sueño es regulada por la serotonina (5HT), GABA e histamina (HA) y puede ser tratada con agentes que estimulan el GABA o que bloquean la 5HT o la HA.

neurofarmacológicos son elegidos para eliminar los síntomas uno por uno (Figura 6-44). Cuando los síntomas persisten a pesar del tratamiento, se añade otro tratamiento con un mecanismo diferente o se cambia. No hay pruebas que demuestren que este enfoque sea mejor, pero apela no sólo a la intuición clínica, sino también al razonamiento neurobiológico y al objetivo de individualizar el tratamiento psicofarmacológico en lugar de tratar a todos los pacientes con el mismo diagnóstico con la esperanza de que esto conduzca a un mejor resultado.

Por ejemplo, para los síntomas de "problemas de concentración" y "fatiga", este enfoque sugiere actuar tanto sobre la NA como sobre la DA (Figura 6-44). Esto también puede requerir la interrupción del uso de un medicamento serotoninérgico si ésta es en parte la causa de estos síntomas. Por otro lado, en el caso del "insomnio", este síntoma está hipotéticamente asociado a un mal funcionamiento de un circuito totalmente diferente regulado por neurotransmisores diferentes (Figura 6-43); por lo tanto, los tratamientos para este síntoma requieren un enfoque diferente, a saber, el uso de agentes que actúan sobre el sistema GABA o que actúan para bloquear, en lugar de potenciar, el sistema de la serotonina o de la histamina (Figura 6-44). Es posible que cualquiera de los síntomas mostrados en la Figura 6-44 responda a cualquier fármaco que se administre, pero este enfoque basado en los síntomas puede adaptar la cartera tratamiento a cada paciente individual, posiblemente encontrando una forma más rápida para reducir síntomas específicos con selecciones de tratamiento más tolerables, en lugar de un enfoque puramente aleatorio.

El enfoque basado en los síntomas para la selección de tratamientos para la depresión puede aplicarse también al tratamiento de los síntomas comunes asociados a la depresión que no son componentes de los criterios diagnósticos formales, como la ansiedad y el dolor. ¡A veces se dice que para que un buen clínico consiga la remisión de los síntomas en sus pacientes, es necesario actuar al menos sobre una docena de los nueve síntomas de un trastorno del humor!

Afortunadamente, los tratamientos farmacológicos psiquiátricos no respetan los trastornos psiquiátricos. Los tratamientos que se dirigen a mecanismos farmacológicos en circuitos cerebrales específicos, lo hacen independientemente de qué trastorno psiquiátrico esté relacionado con el síntoma asociado a ese circuito. Así, los síntomas de un trastorno psiquiátrico pueden tratarse con un agente que se sabe que trata el mismo síntoma en otro trastorno psiquiátrico. Por ejemplo, la ansiedad puede reducirse en pacientes con depresión mayor que no tienen un trastorno de ansiedad con los mismos mecanismos de serotonina y mecanismos GABA que han demostrado funcionar en los trastornos de ansiedad (véase el Capítulo 8 sobre los trastornos de ansiedad y sus tratamientos). Los síntomas físicos dolorosos pueden

tratarse con inhibidores de la recaptación de serotoninanoradrenalina (IRSN) y otras estrategias (véase el capítulo 9 sobre el dolor crónico y su tratamiento).

En conclusión, el algoritmo basado en los sintomas para seleccionar y combinar los tratamientos de los trastornos del humor y utilizarlos para elaborar una cartera de mecanismos hasta que se elimine cada síntoma de un trastorno del humor, es el enfoque del psicofarmacólogo moderno para las enfermedades mentales en general y para los trastornos del humor en particular. Este enfoque sigue las nociones contemporáneas de la enfermedad neurobiológica y de los mecanismos de los fármacos, siendo el objetivo del tratamiento la remisión duradera.

RESUMEN

En este capítulo se han descrito los trastornos del humor en el espectro que abarca desde la depresión hasta la manía. con muchos estados mixtos entre ambas. Para el pronóstico y el tratamiento, es importante no sólo distinguir la depresión unipolar de la bipolar, sino también detectar los estados mixtos de manía o depresión subsindrómica siempre que existan. Los trastornos del humor son realmente mucho más, y son necesarios varios síntomas diferentes, además de un síntoma del humor, para hacer el diagnóstico de un episodio depresivo mayor o un episodio maníaco. La hipótesis clásica de las monoaminas en la depresión, que sugiere que la disfunción de una o más de las tres monoaminas, dopamina, noradrenalina o serotonina, o de sus receptores, puede estar relacionada con los síntomas en la depresión mayor, se ha actualizado y ampliado para incluir la noción de anomalías en los factores neurotróficos, el sueño, los ritmos circadianos, la neuroinflamación el estrés, los genes y el entorno en la compleja etiología de los trastornos del humor. También se discute la preocupante noción de que los trastornos del humor pueden ser progresivos, especialmente si no se tratan adecuadamente. Por último, cada síntoma de un trastorno del humor se puede relacionar con un circuito neuronal que funciona mal. La actuación sobre uno o más de los neurotransmisores en regiones específicas del cerebro puede mejorar la eficiencia del procesamiento de la información y reducir el síntoma causado por el mal funcionamiento de esa zona. De la misma forma, es posible asignar otras áreas cerebrales asociadas a los síntomas de un episodio maníaco a diversos circuitos cerebrales que hipotéticamente funcionan mal. La comprensión de la localización de los síntomas en los circuitos, así como los neurotransmisores que regulan estos circuitos en diferentes regiones del cerebro, puede sentar las bases para elegir y combinar los tratamientos para cada síntoma individual de un trastorno del humor, con el objetivo de reducir todos los síntomas y llegar a la remisión.

Tratamientos para los trastornos del humor: los denominados "antidepresivos" y "estabilizadores del humor"

Definiciones de los efectos clínicos del tratamiento en depresión 284

¿Hasta qué punto funcionan los bloqueadores de la recaptación de monoamina clásicos en la depresión unipolar? 285

Redefinición de los "estabilizadores del humor": Una etiqueta precaria 288

Fármacos para la depresión unipolar 289 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) 289

Agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (APIRS) 296

Inhibidores de la recaptación de serotoninanoradrenalina (IRSN) 298

Inhibidores de la recaptación de noradrenalinadopamina (IRND): Bupropión 303

Agomelatina 306

Mirtazapina 308

Antagonistas/inhibidores de la recaptación de serotonina (AIRS) 311

Vortioxetina 315

Esteroides neuroactivos 320

Resistencia al tratamiento en la depresión unipolar 323 Elección del tratamiento para la resistencia al tratamiento en la depresión a partir de pruebas genéticas 323

Estrategias de potenciación para la depresión unipolar 325

Monoterapias de segunda línea utilizadas para la depresión resistente al tratamiento 333

Fármacos para el espectro del trastomo bipolar 338 Bloqueadores de serotonina y dopamina: No sólo para la psicosis y manía psicótica 338

Litio, el clásico "antimaníaco" y "estabilizador del humor" 345

Anticonvulsivos como "estabilizadores del

humor" 346

Anticonvulsivos de eficacia probada en el trastorno bipolar 347

Las combinaciones son el estándar para el tratamiento del trastorno bipolar 353

Futuros tratamientos para los trastornos del humor 353

Dextrometorfano-Bupropión y Dextrometorfano-

Quinidina 353 Dextrometadona 355

Psicoterapia asistida por alucinógenos 355

Resumen 358

En este capítulo, revisaremos los conceptos farmacológicos en los que se basa el uso de los fármacos utilizados para tratar los trastornos del humor, desde la depresión, pasando por los estados mixtos hasta la manía. Estos agentes se han denominado clásicamente "antidepresivos" y "estabilizadores del humor", pero esta terminología se considera ahora anticuada y confusa ya que no todos los fármacos llamados clásicamente "antidepresivos" se utilizan para tratar todas las formas de depresión -especialmente la depresión bipolar o la depresión con características mixtas. Además, muchos de los denominados clásicamente "antidepresivos" se utilizan también para tratar toda una serie de trastornos de ansiedad, trastornos de la alimentación, trastornos traumáticos, trastornos obsesivo-compulsivos, el dolor, etc. Por último, muchos de los fármacos utilizados para la psicosis y discutidos ampliamente en el Capítulo 5 se utilizan aún más comúnmente para tratar la depresión, unipolar, bipolar y mixta, así como para la manía, y sin embargo no se clasifican generalmente como "antidepresivos" aunque

ciertamente son "fármacos para la depresión". Para eliminar la confusión sobre cómo tratar las categorías de fármacos, a lo largo de este libro de texto nos esforzamos por utilizar una nomenclatura moderna basada en la neurociencia, en la que los fármacos se nombran por su mecanismo farmacológico y no por su indicación clínica.

Así, los fármacos tratados en este capítulo tienen "acción antidepresiva" pero no se denominan "antidepresivos". Otros fármacos tienen acción estabilizadora del humor y otros acción antimaníaca pero no se denominan "estabilizadores del humor". ¿Qué es un «estabilizador del humor»? Originalmente, un estabilizador del humor era un fármaco que trataba la manía y evitaba la recurrencia de la manía, "estabilizando" así el polo maníaco del trastorno bipolar. Otros utilizan este término para referirse a un fármaco que trata la depresión y la recurrencia de la depresión en el trastorno bipolar, estabilizando así el polo depresivo del trastorno bipolar. En lugar de utilizar el término para la estabilización de la manía o la depresión, aquí utilizaremos términos para describir y categorizar los agentes que tratan

el trastorno bipolar basándose en el presunto mecanismo de acción terapéutica.

Este capítulo revisará algunos de los agentes psicotrópicos más recetados en la psiquiatria actual, a saber, los que actúan sobre los transportadores de neurotransmisores, receptores y canales iónicos. El objetivo de este capítulo es familiarizar al lector con las ideas actuales y en evolución sobre el funcionamiento de los distintos fármacos utilizados para tratar los trastornos del humor. Explicaremos los mecanismos de acción de estos fármacos, partiendo de los conceptos farmacológicos generales introducidos en capítulos anteriores. También discutiremos conceptos sobre cómo utilizar estos fármacos en la práctica clínica, incluyendo estrategias de actuación si los tratamientos iniciales fracasan y cómo combinar racionalmente un fármaco con otro. Por último, presentaremos al lector varios agentes nuevos que se dirigen a los trastornos del humor, que han sido aprobados recientemente o que están en fase de desarrollo clínico.

En este capítulo se analizan los fármacos para el tratamiento de los trastornos del humor a nivel conceptual y no a nivel pragmático. El lector debe consultar los manuales estándar de medicamentos (como el libro compañero a este, Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor) para conocer los detalles de las dosis, los efectos secundarios, las interacciones farmacológicas y de la prescripción de estos fármacos en la práctica clínica. Aquí hablaremos de la elaboración de una "cartera" de dos o más mecanismos de acción, que a menudo requieren más de un fármaco, como estrategia que no responden a un solo mecanismo farmacológico. Esta estrategia de tratamiento para los trastornos del humor es muy diferente a la de la esquizofrenia, que se detalla en el Capítulo 5, donde los fármacos antipsicóticos individuales como tratamiento son la norma y la mejora esperada de la sintomatología alcanza sólo del 20% al 30% de reducción de los síntomas; además,

son pocos –si acaso alguno – los pacientes con esquizofrenia que llegan a ser realmente asintomáticos. En cambio, en los trastornos del humor existe una mayor posibilidad de alcanzar un verdadero estado de remisión duradera y asintomática y el reto para los que tratan a estos pacientes es ayudarles a este mejor resultado siempre que sea posible. Esa es la razón por la que hay que aprender los mecanismos de acción de tantos fármacos, los complejos fundamentos biológicos para combinar conjuntos específicos de fármacos, y las tácticas prácticas para adaptar una cartera única de tratamiento farmacológico a las necesidades de cada paciente.

DEFINICIONES DE LOS EFECTOS CLÍNICOS DEL TRATAMIENTO EN DEPRESIÓN

Los pacientes que sufren un episodio depresivo mayor y reciben tratamiento con antidepresivos a menudo experimentan una mejoría en sus síntomas, y cuando esta mejoría llega a reducir los síntomas en un 50% o más recibe el nombre de respuesta (Figura 7-1). Este solía ser el objetivo del tratamiento con antidepresivos: reducir los síntomas sustancialmente, al menos un 50%. Sin embargo, el paradigma del tratamiento con antidepresivos se ha modificado de forma importante en los últimos años, tanto que ahora el objetivo del tratamiento es la completa remisión de los síntomas (Figura 7-2) y el mantenimiento de esta remisión completa, de forma que la depresión mayor del paciente no recidive poco después de la remisión y el paciente no sufra un episodio de recaída en el futuro (Figura 7-3). Dados los límites conocidos de la eficacia de los antidepresivos disponibles, especialmente cuando no se llevan a cabo numerosas opciones de tratamiento

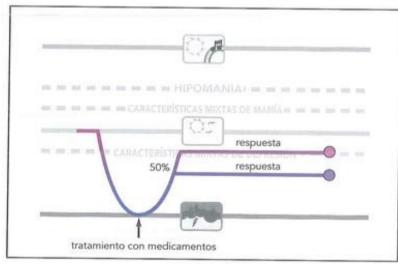


Figura 7-1 Respuesta en depresión. Cuando el tratamiento de un episodio depresivo mayor da lugar a una mejora de los síntomas en al menos un 50%, se denomina respuesta. Estos pacientes están mejor pero no están bien. Anteriormente, esto se consideraba el objetivo del tratamiento de la depresión.

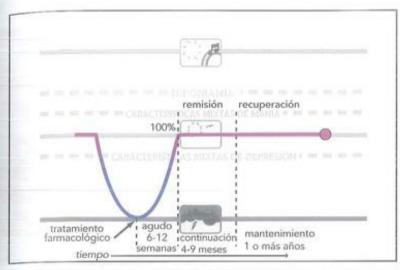


Figura 7-2. La remisión en la depresión. Cuando el tratamiento del episodio depresivo mayor resulta en la eliminación de prácticamente todos los sintomas, se denomina remisión durante los primeros meses y luego recuperación si se mantiene durante más de varios meses. Tales pacientes no sólo están mejor, sino que están bien. Sin embargo, no están curados, ya que la depresión puede volver a aparecer. La remisión y la recuperación son ahora los objetivos a la hora de tratar a los pacientes con depresión.

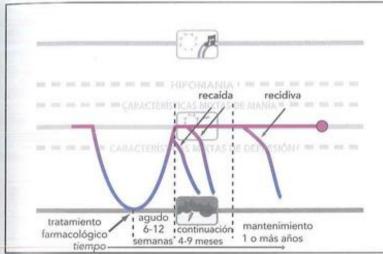


Figura 7-3 Recaída y recurrencia en la depresión. Cuando la depresión reaparece antes de que haya una remisión completa de los sintomas o dentro de los primeros meses después de la remisión de los sintomas, se denomina recaída. Cuando la depresión vuelve después de que el paciente se haya recuperado, se denomina recidiva.

antidepresivo agresivamente y con prontitud, este objetivo del tratamiento puede ser difícil de alcanzar. Por desgracia, no se suele alcanzar la remisión con el primer agente elegido para tratar la depresión.

¿HASTA QUÉ PUNTO FUNCIONAN LOS BLOQUEADORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINA CLÁSICOS EN LA DEPRESIÓN UNIPOLAR?

El mecanismo de acción de los fármacos para la depresión unipolar es predominantemente la inhibición de la recaptación monoaminérgica como se explica en detalle en las siguientes secciones. Antes de abordar el mecanismo, podemos preguntarnos, ¿hasta qué punto

funcionan? Los ensayos en contexto real indican que solo un tercio de los pacientes con depresión unipolar remiten con su primer tratamiento con un fármaco de esta clase; incluso tras un año de tratamiento con una secuencia de cuatro agentes diferentes administrados cada uno durante 12 semanas, solo aproximadamente dos tercios de los pacientes con depresión unipolar alcanzan la remisión (Figura 7-4).

¿Cuáles son los síntomas que persisten más comúnmente después del tratamiento ocasionando que no se alcance la remisión? La respuesta se muestra en la Figura 7-5, y los síntomas incluyen insomnio, fatiga, múltiples quejas de dolor físico (incluso aunque estas no forman parte de los criterios diagnósticos de la depresión), así como problemas de concentración y falta de interés o motivación. Los fármacos para depresión unipolar parecen funcionar bastante bien mejorando

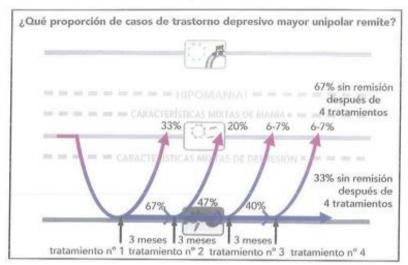


Figura 7-4 Tasas de remisión en depresión mayor unipolar. Aproximadamente un tercio de pacientes con depresión unipolar logrará la remisión durante el tratamiento con cualquier agente para la depresión inicialmente. Desafortunadamente, con cada ensayo, aquellos que no logran la remisión, tienen menor probabilidad de remisión con otro agente en monoterapia. Así, tras un año de tratamiento con cuatro monoterapias sucesivas durante 12 semanas cada uno, solo dos tercios de los pacientes habrá logrado la remisión.

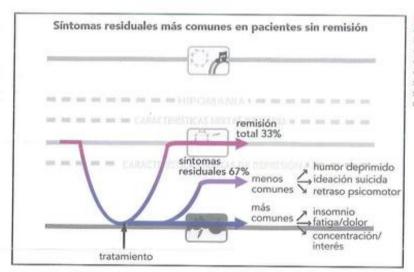


Figura 7-5 Síntomas residuales más comunes. En pacientes que no alcanzan la remisión, los sintomas residuales más comunes son insomnio, fatiga, múltiples quejas de dolor físico, problemas de concentración y falta de interés. Los sintomas residuales menos comunes son humor depresivo, ideación suicida y retraso psicomotor.

el humor deprimido, la ideación suicida y el retraso psicomotor (Figura 7-5).

¿Por qué debería importarnos si un paciente ha alcanzado la remisión de la depresión mayor o si solo tiene unos pocos síntomas persistentes? Parte de la respuesta se encuentra en el Capítulo 6 en la discusión de la neuroprogresión desde los síntomas persistentes a la pérdida de sinapsis, la pérdida de neuronas y la resistencia al tratamiento (Figuras 6-11, 6-28 a 6-33). La otra parte de la respuesta se encuentra en la Figura 7-6, que ilustra la evolución de la resistencia al tratamiento a lo largo del tiempo, sobre todo porque los síntomas persisten o reaparecen. Por un lado, la Figura 7-6 muestra que si un fármaco para la depresión unipolar consigue que nuestro paciente entre en remisión, ese paciente tiene una tasa de recaída significativamente menor que si no hay tratamiento

en absoluto. Por otro lado, la mala noticia es que sigue habiendo recaídas muy frecuentes en los remitentes, y estas recaídas son más frecuentes y llegan más rápido cuanto más tratamientos necesita el paciente para entrar en remisión (Figura 7-6).

Datos como éstos han motivado a investigadores y médicos a tratar a los pacientes hasta la remisión de todos los síntomas siempre que sea posible, y a tratar de intervenir lo antes posible en esta enfermedad de la depresión mayor unipolar, no sólo por ser compasivos en el intento de aliviar el sufrimiento de todos los síntomas depresivos, sino también por la posibilidad de que un tratamiento agresivo pueda evitar la progresión de la enfermedad (véase el Capítulo 6 y las Figuras 6-11, 6-28 hasta la 6-33). El concepto de progresión de la

Z

¿Qué proporción de casos de depresión mayor unipolar recaen?

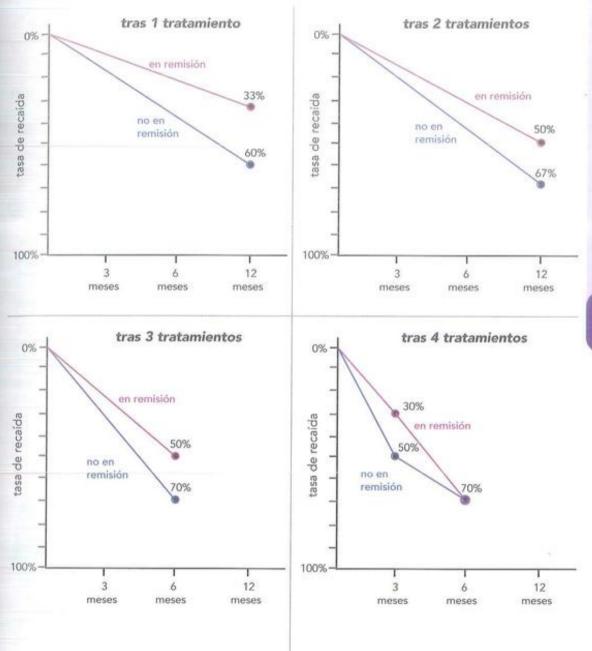


Figura 7-6 Tasas de recaída. La tasa de recaída en la depresión mayor es significativamente menor para aquellos pacientes que alcanzan la remisión. Sin embargo, sigue existiendo un riesgo de recaída incluso en los remitentes, y la probabilidad aumenta con el número de tratamientos que se necesitan para conseguir que el paciente remita. Por tanto, la tasa de recaída en los pacientes que no remiten oscila entre el 60% a los 12 meses de un tratamiento y el 70% a los seis meses de cuatro tratamientos; pero para aquellos que sí remiten solo oscila entre el 33% a los 12 meses de un tratamiento y el 70% a los seis meses de cuatro tratamientos. En otras palabras, la naturaleza protectora de la remisión prácticamente desaparece una vez que se necesitan cuatro tratamientos para alcanzar la remisión.

enfermedad en los trastornos del humor es controvertido, provocador y no está probado, pero muchos investigadores y clínicos están de acuerdo sobre su existencia y fundamento basándose en su intuición. La idea es que la cronicidad, el desarrollo de resistencia al tratamiento y la historia de recaída podrían reducirse con un tratamiento agresivo que lleve a la remisión de todos los síntomas, modificando, por tanto, el curso de la enfermedad.

REDEFINICIÓN DE "ESTABILIZADORES DEL HUMOR": UNA ETIQUETA PRECARIA

"No existe eso que se denomina estabilizador del humor" -US FDA "Larga vida a los estabilizadores del humor"

- Prescriptores

¿Qué es un estabilizador del humor? Originalmente, un estabilizador del humor era un fármaco que trataba la manía y prevenía su recurrencia, "estabilizando" así el polo maníaco del trastorno bipolar. Más recientemente, el concepto de estabilizador del humor ha sido definido de una manera más amplia, desde "algo que actúa como el litio" hasta "un anticonvulsivo empleado en el tratamiento del trastorno bipolar" o "un antipsicótico usado en el tratamiento del trastorno bipolar", o incluso como un "estabilizador de la manía y la depresión en el trastorno bipolar". En lugar de usar el término estabilizador del humor, las autoridades regulatorias consideran que lo que existen son fármacos que tratan alguna o las cuatro fases

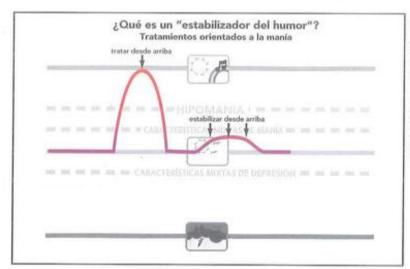


Figura 7-7 Tratamientos orientados a la mania. Aunque el "estabilizador del humor" ideal trataria tanto la mania como la depresión bipolar, a la vez que prevendria los episodios de cada polo, en realidad lo que encontramos son diferentes agentes que pueden ser eficaces para diferentes fases del trastorno bipolar. Algunos agentes parecen estar orientados al polo maniaco, siendo así capaces de "tratar desde arriba" y/o "estabilizar desde arriba" -en otras palabras, reducen y/o previenen sintomas de la mania.

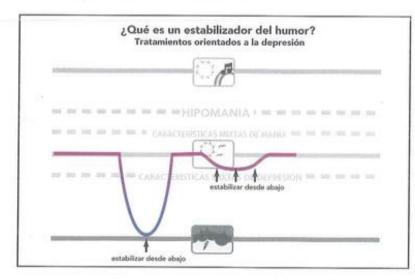


Figura 7-8 Tratamientos orientados a la depresión. Aunque el "estabilizador del humor" ideal trataria tanto la manía como la depresión bipolar a la vez que prevendría los episodios de cada polo, como se menciona en la ilustración anterior, en realidad lo que encontramos son diferentes agentes que pueden ser eficaces para diferentes fases del trastorno bipolar. Algunos agentes parecen estar orientados al polo depresivo, siendo así capaces de "tratar desde abajo" y/o "estabilizar desde abajo" -en otras palabras, reducen y/o previenen síntomas de la depresión bipolar.

diferentes de la enfermedad (Figuras 7-7 y 7-8). Así, un fármaco puede estar principalmente "orientado al polo maníaco" y "tratar desde arriba" para reducir los síntomas de la manía y/o "estabilizar desde arriba" para prevenir recaídas y recurrencias de manía (Figura 7-7). Por otro lado, hay fármacos que están predominantemente "orientados al polo depresivo" para "tratar desde abajo" los síntomas de la depresión bipolar y/o "estabilizar desde abajo" para prevenir recaídas y recurrencias de depresión (Figura 7-8). No todos los fármacos que han demostrado funcionar en el trastorno bipolar tienen las cuatro acciones terapéuticas. En este capítulo se exponen fármacos que tienen una o más de estas acciones en el trastorno bipolar, pero no nos referiremos a ninguno de estos agentes como "estabilizadores del humor ", sino a su presunto mecanismo de acción farmacológica.

FÁRMACOS PARA LA DEPRESIÓN UNIPOLAR

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

En raras ocasiones una clase de fármacos ha logrado transformar un campo tan drásticamente como lo han hecho los ISRS en el campo de la farmacología clínica. Algunas estimaciones calculan hasta siete prescripciones por segundo en EE. UU., más de 225 millones al año. Las indicaciones clínicas de los ISRS van más allá del trastorno depresivo mayor y llegan hasta el trastorno premenstrual disfórico, muchos trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno obsesivo-

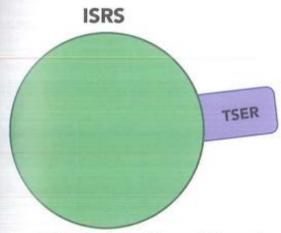


Figura 7-9 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Aquí se muestra un icono que representa la característica esencial de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), a saber, la inhibición de la recaptación de serotonina. Aunque los seis miembros de este grupo tienen propiedades farmacológicas únicas, todos ellos comparten la propiedad común de inhibir el transportador de serotonina (TSER).

compulsivo (TOC), trastornos alimentarios, etc. Hay seis agentes principales dentro de este grupo que comparten la propiedad de inhibir la recaptación de serotonina, por lo que todos ellos forman parte de la misma clase conocida como ISRS (Figura 7-11). Sin embargo, cada uno de estos seis fármacos tiene propiedades farmacológicas únicas que los distinguen de los demás. Primero expondremos los elementos en común de estos seis fármacos, y después exploraremos sus diferencias individuales que permiten a los prescriptores expertos emparejar los perfiles específicos de cada fármaco con el perfil de síntomas individuales de cada paciente.

¿Qué tienen en común los seis ISRS?

Todos comparten una característica farmacológica principal: inhibición selectiva y potente de la recaptación de serotonina, también conocido como inhibición del transportador de serotonina o TSER. Este concepto básico queda ilustrado en las Figuras 7-11 y 7-10. Aunque la acción de los ISRS en el terminal axónico presináptico ya ha sido enfatizada clásicamente (Figura 7-10), ahora parece que los hechos que ocurren en el extremo somatodendrítico de la neurona serotoninérgica (cerca del cuerpo celular) podrían ser más importantes a la hora de explicar la acción terapéutica de los ISRS (Figuras 7-11 a 7-15). Es decir, en

Acción de los ISRS

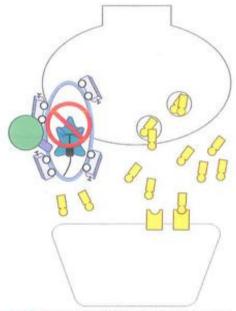


Figura 7-10 Acción de los ISRS. En este dibujo, la porción del inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS) de la molécula del ISRS está insertada en la bomba de recaptación de serotonina (el transportador de serotonina o TSER), bloqueándolo y ocasionando el efecto antidepresivo.

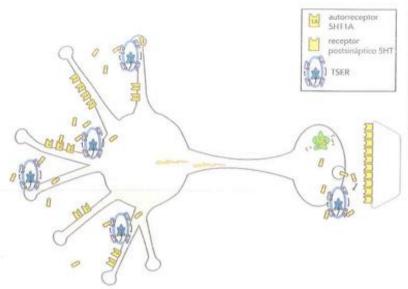
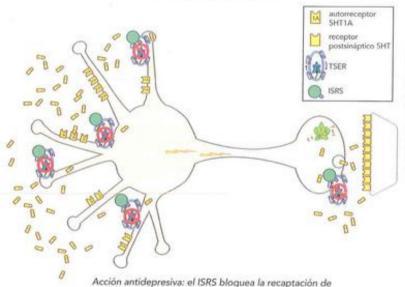


Figura 7-11 Mecanismo de acción de los ISRS, parte 1. Según la hipótesis de la monoamina en la depresión, existe una deficiencia relativa de serotonina (SHT) (véanse los niveles de SHT tanto en la sinapsis cerca del terminal axónico [derecha] como en las zonas somatodendriticas [izquierda]. Según la hipótesis del neurotransmisor de la depresión, el número de receptores de SHT está regulado al alza, incluidos los autorreceptores presinápticos SHT_{1x} y los receptores SHT postsinápticos.

Estado depresivo: baja 5HT, receptores regulados al alza, bajo número de señales en la neurona para liberar más 5HT



5HT tanto en las dendritas como en el axón

Figura 7-12 Mecanismo de acción de los ISRS, parte 2. Cuando se administra un ISRS, este bloquea inmediatamente la bomba de recaptación de serotonina (ver el icono del fármaco ISRS bloqueando la bomba de recaptación, o transportador de serotonina, TSER). Sin embargo, inicialmente, esto solo ocasiona una elevación de serotonina en el área somatodendrítica de la neurona serotoninérgica (izquierda) y escasa elevación en el terminal axónico (derecha). Cuando los niveles de 5HT aumentan en el área somatodendrítica, esto estimula los autorreceptores 5HT... cercanos.

el estado depresivo, la hipótesis de la monoamina en la depresión afirma que la serotonina puede ser deficiente, tanto en las zonas presinápticas cerca del cuerpo celular (Figura 7-11, izquierda) como en la propia sinapsis, cerca del terminal axónico (Figura 7-11, derecha). La hipótesis del receptor del neurotransmisor propone que los receptores monoaminérgicos podrían estar regulados al alza, como se muestra en la Figura 7-11, que representa el estado de depresión antes del tratamiento. Las tasas de

activación neuronal para esta neurona también pueden estar desreguladas en la depresión, contribuyendo a las anomalías regionales en el procesamiento de la información y al desarrollo de síntomas específicos, dependiendo de la región afectada, como se explica en el Capítulo 6 y se muestra en la Figura 6-38.

Cuando se administra un ISRS de forma aguda, es bien sabido que la serotonina (5HT) aumenta debido al bloqueo de TSER. Lo que resulta algo sorprendente,

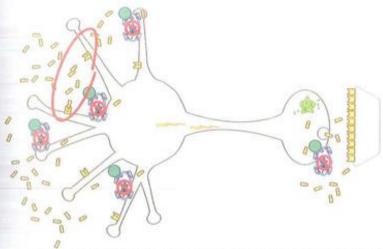


Figura 7-13 Mecanismo de acción de los ISRS, parte 3. La consecuencia del incremento de serotonina en la parte somatodendritica de la neurona serotoninérgica, mostrada en la Figura 7-14, es que los autorreceptores somatodendriticos SHT_{1x} se desensibilizan o se regulan a la baja (círculo rojo, comparar con Figura 7-12).

El incremento de 5HT hace que los autorreceptores se desensibilicen/regulen a la baja

sin embargo, es que el bloqueo del TSER presináptico no da lugar inmediatamente a un gran incremento de serotonina en muchas sinapsis. De hecho, cuando se inicia el tratamiento con ISRS, la 5HT se eleva mucho más en el área somatodendrítica localizada en el rafe mesencefálico (a la izquierda en la Figura 7-12), debido al bloqueo del TSER aquí, más que en áreas del cerebro donde terminan los axones (a la derecha en la Figura 7-12).

El área somatodendrítica de la neurona serotoninérgica es, por tanto, donde primero aumenta la 5HT (a la izquierda en la Figura 7-12). Los receptores serotoninérgicos en esta área cerebral tienen farmacología 5HT_{1A}, como explicamos en el Capítulo 4 e ilustramos en la Figura 4-39. Cuando los niveles de serotonina aumentan en el área somatodendrítica, estimulan los autorreceptores 5HT_{1A} próximos (también a la izquierda en la Figura 7-12). Estas acciones farmacológicas inmediatas obviamente no pueden explicar las acciones terapéuticas retrasadas de los ISRS. Sin embargo, pueden explicar los efectos secundarios ocasionados cuando se inicia el tratamiento con ISRS.

Con el tiempo, la acción de los niveles elevados de 5HT sobre los autorreceptores 5HT somatodendríticos producen una regulación a la baja de estos autorreceptores así como su desensibilización (a la izquierda en Figura 7-13). Esta desensibilización ocurre porque el incremento de 5HT es detectado por estos receptores presinápticos 5HT so detectado por estos receptores presinápticos 5HT de la información es enviada al núcleo celular de la neurona serotoninérgica. La reacción del genoma a esta información es dar instrucciones que provocan que estos mismos receptores sean desensibilizados a lo largo del tiempo. El curso temporal de la

desensibilización corresponde con el inicio de la acción terapéutica de los ISRS (Figura 6-25).

Una vez que los autorreceptores 5HT, somatodendríticos son desensibilizados, la 5HT no puede continuar inhibiendo de forma efectiva su propia liberación. Dado que la 5HT ya no sigue inhibiendo su propia liberación, la neurona serotoninérgica queda, por tanto, desinhibida (Figura 7-14). El resultado de esto es una oleada de liberación de 5HT y un incremento del flujo de impulso neuronal (mostrado como un rayo en la Figura 7-14 y liberación de serotonina en el terminal axónico de la derecha). Esto es otra forma de decir que la liberación de serotonina está "encendida" en los terminales axónicos. La serotonina que fluye ahora desde distintas proyecciones de las vías serotoninérgicas en el cerebro es lo que teóricamente media las diversas acciones de los ISRS.

Mientras que los autorreceptores 5HT_{1A} somatodendríticos son desensibilizados (Figura 7-13), la serotonina se acumula en las sinapsis (Figura 7-14) y provoca que los receptores postsinápticos serotoninérgicos se desensibilicen también (Figura 7-15, a la derecha). Estos receptores serotoninérgicos postsinápticos envían información al núcleo celular de la neurona postsináptica sobre la que actúa la serotonina (en el extremo derecho, Figura 7-15). La reacción del genoma de la neurona postsináptica es también dar instrucciones para a su vez regular a la baja o desensibilizar estos receptores. El curso temporal de la desensibilización corresponde con el inicio de la tolerancia a los efectos secundarios de los ISRS (Figura 7-15).

Esta teoría sugiere un mecanismo farmacológico en cascada a través del cual los ISRS ejercen sus acciones terapéuticas: a saber, potente, aunque desfasada, desinhibición de la liberación de serotonina en vías

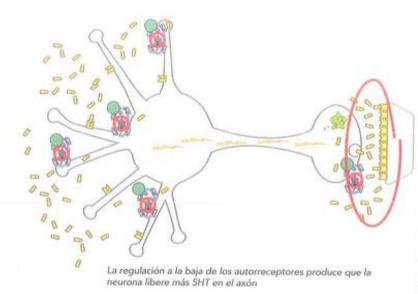
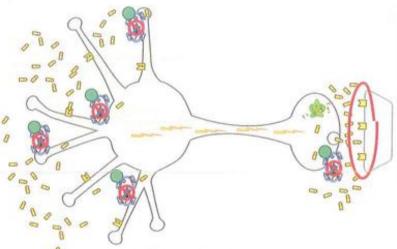


Figura 7-14 Mecanismo de acción de los ISRS, parte 4. Una vez que se regulan a la baja los receptores somatodendriticos, como se muestra en la Figura 7-15, no hay más inhibición del impulso de flujo en la neurona serotoninérgica (SHT). Por tanto, el impulso de flujo neuronal se activa. La consecuencia es la liberación de SHT en el axón terminal (circulo rojo). Sin embargo, esta liberación tiene un desfase respecto a la liberación incrementada en áreas somatodendríticas de la neurona serotoninérgicas, lo que se muestra en la Figura 7-14. Este desfase es el resultado del tiempo que tarda la SHT somatodendrítica en regular a la baja los autorreceptores SHT_{IA} y activar el impuso de flujo neuronal en la neurona serotoninérgica. Este desfase puede explicar por qué los ISRS no aportan una remisión inmediata de la depresión. También es la razón por la que el mecanismo de acción de los ISRS puede ser relacionado con el incremento del impulso de flujo neuronal en neuronas serotoninérgicas, con una elevación de 5HT en los terminales axónicos antes de que los ISRS puedan ejercer sus efectos terapéuticos.



El incremento de 5HT en el axón produce que los receptores postsinápticos se desensibilicen/regulen a la baja, reduciendo los efectos secundarios

Figura 7-15 Mecanismos de acción de los ISRS, parte 5. Finalmente, una vez los ISRS han bloqueado la bomba de recaptación (o transportador de serotonina, TSER), incrementando la 5HT somatodendrítica, desensibilizando los autorreceptores somatodendríticos 5HT,,, activando el impulso neuronal. e incrementando la liberación de SHT desde terminales axónicos, el paso final (mostrado aqui) puede ser la desensibilización de los receptores 5HT (círculo rojo). Esta desensibilización puede mediar la reducción de los efectos secundarios de los ISRS una vez se desarrolla tolerancia.

clave del cerebro. Además, los efectos secundarios son hipotéticamente causados por los efectos agudos de la serotonina en las vías y receptores no deseados.

Propiedades únicas de cada ISRS: Los no tan selectivos inhibidores de la recaptación de serotonina

Aunque los seis ISRS comparten claramente el mismo mecanismo de acción, perfiles terapéuticos y de efectos secundarios, a menudo pacientes concretos reaccionan muy diferente con un ISRS que con otro. Este no se observa generalmente en los ensayos clínicos donde las diferencias entre dos ISRS del grupo son difíciles de ver tanto a nivel de eficacia como de efectos secundarios. Más bien estas diferencias son apreciadas por los prescriptores cuando tratan a sus pacientes individualmente, donde algunos de ellos experimentan respuesta terapéutica a un ISRS y no a otros, y otros pacientes toleran un ISRS y no otros.

L

Si el bloqueo del TSER explica las acciones compartidas clínicas y farmacológicas, ¿qué explica sus diferencias? Aunque no hay una explicación general aceptada que responda sobre fenómenos clínicos, tales como la diferente eficacia o tolerabilidad. comúnmente observados en pacientes individuales con los diversos ISRS, tiene sentido considerar las características farmacológicas únicas de los seis ISRS que no son compartidas entre ellos como opciones para explicar el amplio rango de reacciones individuales a los diferentes ISRS (Figuras 7-16 a 7-21). Cada ISRS tiene acciones farmacológicas secundarias aparte del bloqueo del TSER, y no hay dos ISRS con características farmacológicas secundarias iguales. Aún está por demostrar si los diferentes perfiles de unión pueden explicar las diferencias en eficacia y tolerabilidad en cada paciente. Sin embargo, esto lleva a generar hipótesis sugerentes y da una base racional a los psicofarmacólogos para poder probar más de uno de estos agentes en lugar de pensar que "son todos iguales". Algunas veces solo un ensayo empírico de los diferentes ISRS permite la mejor elección para un paciente concreto.

Fluoxetina: un ISRS con propiedades de antagonista de ${\sf SHT}_{\sf sc}$

Además de la inhibición de la recaptación de serotonina, la fluoxetina también tiene acciones antagonistas de 5HT_{2C} que pueden explicar muchas de sus propiedades clínicas únicas (Figura 7-16). El antagonismo 5HT_{3C} puede contribuir a

fluoxetina

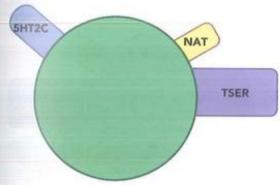


Figura 7-16 Fluoxetina. Además de la inhibición de la recaptación de serotonina la fluoxetina inhibe la recaptación de noradrenalina (IRN) y tiene acciones antagonistas de serotonina 2C (5HT_{3C}). Los efectos activadores de la fluoxetina pueden ser por sus acciones sobre los receptores serotoninérgicos 2C. La inhibición de la recaptación de noradrenalina puede ser clínicamente relevante solo a dosis elevadas.

su acción antidepresiva y también a su eficacia en otros trastornos, especialmente en los trastornos alimentarios. Entre otros fármacos con propiedades de antagonistas 5HT,, se incluye trazodona, mirtazapina, agomelatina y algunos antidepresivos tricíclicos, que se describen más adelante. Finalmente, dos antagonistas de serotonina 2A/dopamina 2, quetiapina (Figura 5-45) y olanzapina (Figura 5-44), también tienen potentes propiedades antagonistas de 5HT, Ambos agentes se utilizan para tratar la psicosis (véase el Capítulo 5), pero también están aprobados para depresión unipolar, depresión unipolar resistente al tratamiento y depresión bipolar. El bloqueo de la acción de la serotonina en los receptores 5HT, desinhibe (es decir, potencia) la liberación de NA y DA, acciones teóricamente beneficiosas para el tratamiento de la depresión (véase el Capítulo 6 y la Figura 6-24B y también la exposición más adelante sobre la agomelatina).

La buena noticia derivada de esta acción es que es generalmente activadora y puede explicar por qué muchos pacientes, incluso desde la primera dosis, detectan una mayor energía y un efecto de reducción de la fatiga con la fluoxetina, mejorando asimismo la concentración y la atención. Este mecanismo es quizá más adecuado para pacientes con afecto positivo reducido, hipersomnia y retraso psicomotor, apatía y fatiga (Figura 6-41). La fluoxetina también está aprobada en algunos países en combinación con la olanzapina para el tratamiento de la depresión unipolar resistente al tratamiento y para la depresión bipolar. Dado que la olanzapina también tiene accionas antagonistas de 5HT ... (Figura 5-44), su suma a la fluoxetina podria reforzar la liberación de DA y NA en la corteza para mediar las acciones antidepresivas de esta combinación. El antagonismo 5HT, también puede contribuir al efecto antibulimia de dosis superiores de fluoxetina, el único ISRS aprobado para el tratamiento de este trastorno alimentario. Las malas noticias son que el antagonismo 5HT, puede ser activante por lo que estas acciones de la fluoxetina podrían contribuir a que este agente resulte menos adecuado para pacientes con agitación, insomnio y ansiedad, que podrían experimentar una activación no deseada, e incluso un ataque de pánico si se añade otro agente que los active aún más.

Otras propiedades únicas de la fluoxetina (Figura 7-16) son el bloqueo débil de la recaptación de noradrenalina, que puede ser relevante a dosis muy elevadas. La fluoxetina tiene también una vida media larga (dos a tres días) y su metabolito activo aún mayor (dos semanas). Esta vida media larga le confiere la ventaja de disminuir las reacciones de abstinencia observadas con la interrupción de algunos ISRS, pero también significa que lleva un tiempo prolongado el limpiar el fármaco y su

metabolito activo después de retirar la fluoxetina y esto impide el uso inmediato de otros agentes, tales como los inhibidores de la MAO. La fluoxetina está disponible no solo en una formulación de una única toma diaria, sino también semanal.

Sertralina: un ISRS con inhibición del transportador de dopamina (TDA) y unión a σ,

Este ISRS tiene dos mecanismos posibles que lo diferencian: la inhibición del transportador de dopamina (TDA) y la unión a receptores Sigma1 (σ.) (Figura 7-17). Las acciones inhibidoras sobre el TDA son controvertidas al ser más débiles que las acciones inhibidoras del TSER, lo que hace que algunos expertos afirmen que no hay suficiente ocupación del TDA como para que sea clinicamente relevante. Sin embargo, como veremos más adelante en este capítulo cuando hablemos de los inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRND), no parece claro que sea preciso un nivel elevado de ocupación o incluso que sea deseable para que se alcancen efectos antidepresivos. Es decir, quizá una pequeña cantidad de inhibición TDA sea suficiente para producir una mejoría sobre la energía, motivación y concentración, especialmente cuando se le añade otra acción como la inhibición TSER. De hecho, la inhibición TDA de alto impacto es el efecto de los estimulantes reforzadores tales como la cocaína o la metanfetamina, y por lo general no sería deseable en un fármaco para la depresión (véase la discusión de los inhibidores de la TDA en el Capítulo 11 sobre TDAH y en el Capítulo 13 sobre impulsividad, compulsividad y adicción).

Anecdóticamente, los clínicos han observado las acciones suaves y deseables de la sertralina en

sertralina

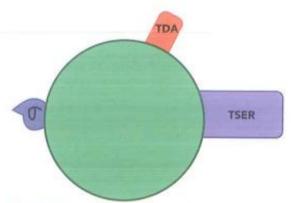


Figura 7-17 Sertralina. La sertralina tiene inhibición del transportador de dopamina (TDA) y unión a receptores σ_{ν} , además de su acción inhibidora de la recaptación de serotonina (IRS). Se desconoce la relevancia clinica de su inhibición del TDA, aunque puede mejorar la motivación, la energía y la concentración. Sus acciones sigma pueden contribuir a sus acciones ansiolíticas y ser útiles también en pacientes con depresión psicótica.

pacientes con "depresión atípica", mejorando los síntomas de hipersomnia, baja energía y reactividad emocional. Una combinación preferida por algunos clínicos es añadir bupropión a la sertralina (es decir, Wellbutrin a Zoloft, conocido como "Well-oft"), sumando los efectos inhibitorios TDA débiles de cada fármaco. Los clínicos han observado también la sobreactivación de algunos pacientes con ataques de pánico con la sertralina, por lo que se requiere un ajuste de dosis más lento en algunos pacientes con síntomas de ansiedad. Todas estas acciones de la sertralina son consistentes con las acciones inhibidoras TDA débiles y contribuyen a la cartera de acciones clínicas.

Las acciones o, de la sertralina aún no son entendidas del todo, pero pueden contribuir a sus efectos ansiolíticos y sobre todo a sus efectos sobre la depresión psicótica y delirante, donde la sertralina puede tener ventajas terapéuticas frente a otros ISRS.

Paroxetina: un ISRS con acciones muscarinicas anticolinérgicas e inhibidoras del transportador de NA (NAT)

Este antidepresivo es el preferido por muchos clínicos para los pacientes con síntomas de ansiedad. Tiende a producir más tranquilidad, incluso sedación, de forma temprana durante el tratamiento, en comparación con las acciones más activadoras previamente vistas de la fluoxetina y la sertralina. Quizá las acciones suaves anticolinérgicas de la paroxetina contribuyan a este perfil clínico (Figura 7-18). La paroxetina tiene también propiedades inhibidoras del NAT débiles, lo cual podría contribuir a su eficacia en la depresión, especialmente a dosis altas. Las ventajas de la inhibición dual de

paroxetina

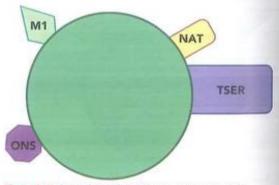


Figura 7-18 Paroxetina. Además de sus acciones de ISRS, la paroxetina tiene acciones anticolinérgicas suaves (M₁) que pueden tranquilizar e incluso sedar; inhibición débil del transportador de noradrenalina (NAT), que puede contribuir a otras acciones antidepresivas, e inhibición de la enzima óxido nitroso sintetasa (ONS) que puede contribuir a la disfunción sexual.

7

la recaptación de serotonina más noradrenalina se describen más adelante en la sección de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Es posible que la inhibición débil o moderada del NAT con paroxetina pueda contribuir de manera notable a sus acciones antidepresivas.

La paroxetina es un potente inhibidor de la enzima óxido nítrico sintetasa, la cual podría contribuir, especialmente en el hombre, a la disfunción sexual. La paroxetina es también conocida por los efectos de abstinencia que se producen cuando hay una interrupción súbita, con síntomas como acatisia, inquietud, molestias gástricas, mareo y hormigueo, especialmente cuando la interrupción es abrupta en un tratamiento a dosis altas y tras largo tiempo. Esto se debe posiblemente no sólo a las propiedades de inhibición del TSER, ya que todos los ISRS pueden causar reacciones de interrupción, sino también al rebote anticolinérgico cuando se interrumpe rápidamente la paroxetina. La paroxetina está disponible en una formulación de liberación controlada, lo que puede mitigar algunos de sus efectos secundarios, incluidas las reacciones derivadas de su interrupción.

Fluvoxamina: un ISRS con propiedades de unión al receptor σ,

Este ISRS estuvo entre los primeros que se lanzaron para el tratamiento de la depresión a nivel mundial, pero nunca fue oficialmente aprobado para la depresión en Estados Unidos, donde se ha considerado que es más un agente para el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y de los trastornos de ansiedad. Al igual que la sertralina, fluvoxamina se une a los receptores σ_1 , aunque esta acción es más potente para esta segunda (Figura 7-19). La función fisiológica de los sitios de σ_1 es un misterio, en ocasiones conocido como el "enigma sigma", pero ha sido relacionado tanto con la ansiedad como con la psicosis. Aunque no está

fluvoxamina

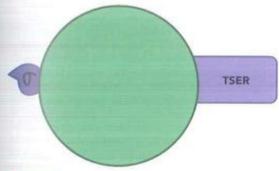


Figura 7-19 Fluvoxamina. Las acciones secundarias de la fluvoxamina incluyen acciones sobre los receptores σ, que pueden ser beneficiosas para la ansiedad y la depresión psicótica.

claro cómo definir un agonista o antagonista de los emplazamientos σ_{\downarrow} , estudios recientes sugieren que la fluvoxamina puede ser un agonista σ_{\downarrow} y que esta propiedad puede contribuir a acciones farmacológicas adicionales que ayuden a explicar las bien conocidas propiedades ansiolíticas de la fluvoxamina. La fluvoxamina ha mostrado también acciones terapéuticas sobre la depresión psicótica y delirante donde, al igual que la sertralina, puede tener ventajas sobre otros ISRS.

La fluvoxamina está disponible actualmente en una formulación de liberación controlada, que permite la administración en dosis única diaria, a diferencia de la formulación de liberación inmediata, cuya corta vida media hace que sea una administración en dos tomas diarias. Además, estudios recientes con la formulación de liberación controlada muestran resultados impresionantes en la remisión del trastorno obsesivo compulsivo y de ansiedad social, así como posiblemente menos sedación asociada a los picos de la dosis.

Citalopram: un antidepresivo con un enantiómero "bueno" y uno "malo"

Este ISRS está compuesto por dos enantiómeros, R y S, cada uno de las cuales es la imagen especular del otro (Figura 7-20). La mezcla de estas formas es conocida como citalopram racémico o simplemente como citalopram y tiene propiedades antihistamínicas suaves localizadas en el enantiómero R. El citalopram racémico es uno de los ISRS mejor tolerado generalmente y se ha encontrado que es útil en el tratamiento de la depresión en ancianos. Sin embargo, tiene acciones

citalopram: R+S citalopram

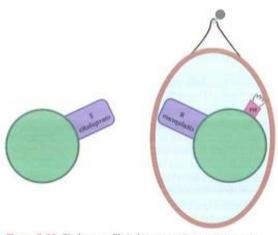


Figura 7-20 Citalopram. El citalopram está compuesto por dos enantiómeros, R y S. Existe evidencia que sugiere que el enantiómero R puede ser farmacológicamente activo en los TSER de una manera que no inhibe los TSER, sino que interfiere con la capacidad del enantiómero S activo para inhibir los TSER. El enantiómero R también tiene propiedades antihistamínicas débiles.

S-citalopram TSER

Figura 7-21 Escitalopram. Los enantiómeros R y S de citalopram son imágenes especulares el uno del otro, pero tienen propiedades clínicas ligeramente distintas. El enantiómero R tiene propiedades antihistaminérgicas débiles, mientras que el enantiómero S no tiene estas propiedades. También pueden diferir en sus efectos en el TSER. El enantiómero S de citalopram ha sido desarrollado y comercializado como escitalopram.

algo inconsistentes a dosis bajas, requiriendo a menudo incrementos de dosis para optimizar el tratamiento. (lo cual tiene limitaciones por el potencial de prolongación del QTc). Por ello, se cree que puede no ser favorable que citalopram contenga el enantiómero R. Esto puede ser debido a un descubrimiento reciente que sugiere que la forma R puede ser farmacológicamente activa sobre el TSER de forma que no lo inhibe sino que de hecho interfiere con la capacidad de la forma S de inhibirlo. Esto puede conducir a una inhibición reducida del TSER, 5HT sináptica reducida y posiblemente a acciones terapéuticas netas reducidas, especialmente a dosis bajas.

Escitalopram: La quintaesencia de los ISRS

La solución para mejorar las propiedades del citalopram racémico es eliminar la forma R del enantiómero no deseada. El fármaco resultante es el conocido como escitalopram, dado que solo contiene el enantiómero activo S puro (Figura 7-21). Esto parece eliminar las propiedades antihistamínicas, y se anulan las restricciones de dosis para evitar la prolongación del QTc. Además, la retirada de la forma R hace que sea predecible la eficacia con la dosis más baja de escitalopram. El escitalopram es, por tanto, el ISRS para el que la inhibición pura del TSER tendría mayor probabilidad de explicar casi todas sus acciones farmacológicas. El escitalopram está considerado quizá como el ISRS mejor tolerado con las menores interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 (CYP P450).

Agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (APIRS)

Un nuevo antidepresivo introducido en EE. UU. es la vilazodona, que combina inhibición TSER con el

vilazodona

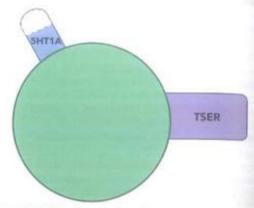


Figura 7-22 Vilazodona. La vilazodona es un agonista parcial del receptor SHT_{1A} y también inhibe la recaptación de serotonina; así, se lo denomina agonista parcial/inhibidor de la recaptación de serotonina (APIRS).

agonismo parcial de 5HT... Por este motivo, la vilazodona es considerada un APIRS (agonista parcial/ inhibidor de la recaptación de serotonina) (Figura 7-22). La combinación de inhibición de la recaptación de serotonina con el agonismo parcial de la 5HT, a es conocida desde hace tiempo por los clínicos por mejorar las propiedades antidepresivas unipolares y la tolerabilidad de los ISRS/ IRSN en algunos pacientes (por ejemplo, añadiendo el agonista parcial 5HT, buspirona [Capítulo 8 sobre la ansiedad]; los agonistas parciales de la serotonina 1A/ dopamina 2, aripiprazol, brexpiprazol, o cariprazina [Capítulo 5]; o el antagonista de la serotonina/dopamina con propiedades de agonista parcial de la 5HT, quetiapina). Con la vilazodona este mecanismo de combinación se consigue con un solo fármaco, lo que evita las interacciones farmacológicas y diversas acciones de los receptores fuera del objetivo que pueden ser indeseables con los otros fármacos mencionados.

En modelos animales, la adición del agonismo parcial 5HT, a ISRS causa elevaciones más inmediatas y sólidas de los niveles cerebrales de 5HT que los ISRS solos. Se cree que esto es debido al hecho de que los agonistas parciales de 5HT, son un tipo de "serotonina artificial" selectivo especialmente para autorreceptores 5HT, presinápticos somatodendríticos y que la acción de agonista parcial de 5HT, a ocurre inmediatamente después de la administración del fármaco (Figura 7-23). Así, las acciones inmediatas de agonista parcial 5HT, son teóricamente acumulables o sinérgicas con una inhibición simultánea del TSER (Figura 7-23), dado que esto conduce a acciones más rápidas y más sólidas en los autorreceptores somatodendríticos 5HT, (Figura 7-24) que con inhibición TSER aislada (Figura 7-12), incluyendo su regulación a la baja (Figura 7-25).

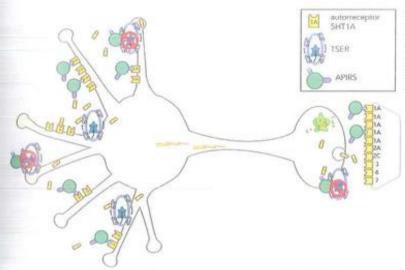


Figura 7-23 Mecanismo de acción de agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (APIRS), parte 1. Cuando se administra un APIRS, en torno a la mitad de transportadores de serotonina (TSER) y la mitad de receptores de serotonina 1A (SHT_{1A}) son ocupados inmediatamente.

Acción del APIRS: primero, en torno a la mitad de TSER y la mitad de receptores 5HT1A son inmediatamente ocupados

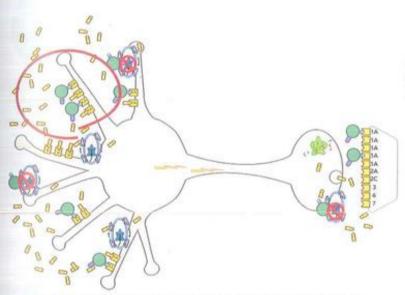


Figura 7-24 Mecanismo de acción de los agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (APIRS), parte 2. El bloqueo del transportador de serotonina (TSER) hace que la serotonina aumente inicialmente en el área somatodendritica de la neurona serotoninérgica (izquierda).

Acción de APIRS: cuarto, la estimulación neuronal y la liberación de serotonina son desinhibidas en la sinapsis, a la derecha

Hipotéticamente esto provoca una elevación más sólida y más rápida de la 5HT sináptica (Figura 7-26) de lo que es posible con ISRS aislados (Figura 7-14). Además, el agonismo parcial 5HT_{1A} con el mecanismo APIRS de vilazodona tiene lugar inmediatamente en los receptores 5HT_{1A} postsinápticos (Figura 7-26), con acciones en estos receptores que por lo tanto son más rápidas y con un tipo diferente de estimulación respecto a las acciones desfasadas de agonista pleno

de la propia serotonina cuando se incrementa por la inhibición aislada del TSER (Figura 7-14). Las acciones subsiguientes de los receptores 5HT_{1A} que dan lugar a un refuerzo de la liberación de dopamina (Figura 7-27), explicadas en el Capítulo 5 e ilustradas en la Figura 5-22, serían hipotéticamente responsables de las acciones antidepresivas reforzadas y efectos precognitivos. La suma de las acciones de agonista parcial 5HT_{1A} a la inhibición del TSER también puede contribuir a la

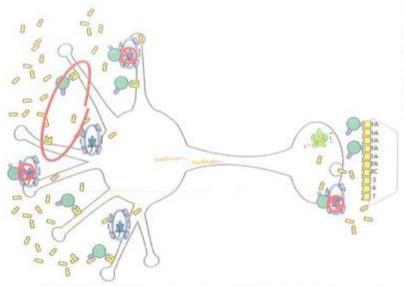


Figura 7-25 Mecanismo de acción de los agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (APIRS), parte 3. La consecuencia del aumento de serotonina en el área somatodendrítica de la neurona de serotonina (5HT), es que los autorreceptores 5HT, somatodendríticos se desensibilizan o se regulan a la baja (circulo rojo).

Acción de APIRS: tercero, las acciones 5HT a la izquierda hacen que los utorreceptores 5HT1A se desensibilicen/regulen a la baja

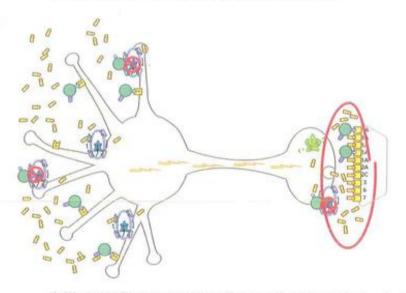


Figura 7-26 Mecanismo de acción de los agonistas parciales/ inhibidores de la recaptación de serotonina (APIRS), parte 4. Una vez que los receptores somatodendríticos se regulan a la baja, como se ilustra en la Figura 7-27, deja de haber inhibición de flujo de impulso en la neurona de serotonina (5HT). Así, el flujo de impulso neuronal queda activado. La consecuencia de esto es la liberación de 5HT en el terminal axónico (círculo rojo).

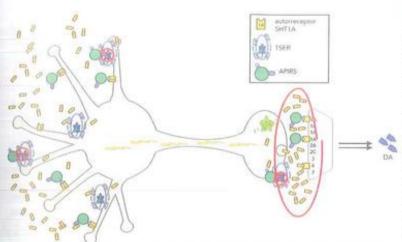
Acción de APIRS: cuarto, la estimulación neuronal y la liberación de serotonina son desinhibidas en la sinapsis, a la derecha

reducción observada en disfunción sexual y la relativa ausencia de ganancia de peso en pacientes tratados con vilazodona.

Inhibidores de la recaptación de serotoninanoradrenalina (IRSN)

Los IRSN combinan la sólida inhibición del TSER de los ISRS con diversos grados de inhibición del transportador de noradrenalina (NAT) (Figuras 7-28 a 7-32).

Teóricamente, debería haber una ventaja terapéutica en la adición de inhibición del NAT más inhibición del TSER, dado que un mecanismo añadiría eficacia al otro al ampliar el alcance de estos antidepresivos a los sistemas de neurotransmisión monoaminérgica por más regiones cerebrales (véase Capítulo 6, Figuras 6-38 y



Acción de APIRS: finalmente, las acciones antidepresivas comienzan y el subsiguiente refuerzo de liberación de DA podría mitigar la disfunción sexual

Figura 7-27 Mecanismo de acción de los agonistas parciales/inhibidores de la recaptación de serotonina (APIRS), parte 5. Finalmente, una vez que los APIRS han bloqueado el transportador de serotonina (TSER) (Figura 7-25), aumentado la serotonina somatodendritica (5HT) (Figura 7-26), desensibilizando los autorreceptores somatodendríticos 5HT_{1A} (Figura 7-27), activado el flujo de impulso neuronal (Figura 7-28), y aumentado la liberación de 5HT desde los terminales axónicos (Figura 7-28), el paso final (aqui mostrado, circulo rojo) sería la desensibilización de los receptores 5HT postsinápticos. Este marco temporal se correlaciona con la acción antidepresiva. Además, el predominio de acciones SHT, daría lugar a un subsiguiente refuerzo de la liberación de dopamina (DA), lo cual podría mitigar la disfunción sexual.

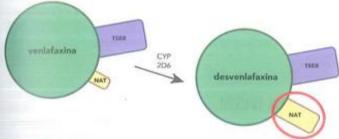


Figura 7-28 Venlafaxina y desvenlafaxina. La venlafaxina inhibe tanto el TSER y el NAT, combinando así dos mecanismos terapéuticos en un agente. Las acciones serotoninérgicas de la venlafaxina están presentes a bajas dosis, mientras sus acciones noradrenérgicas son progresivamente reforzadas conforme la dosis aumenta. La venlafaxina es convertida a su metabolito activo, desvenlafaxina, por CYP450 2D6. Como la venlafaxina, la desvenlafaxina inhibe la recaptación de serotonina (IRS) y noradrenalina (IRN), pero sus acciones IRN son mayores que las IRS comparadas con la venlafaxina. La administración de venlafaxina usualmente provoca unos niveles en plasma que son la mitad de los de la desvenlafaxina; sin embargo, esto puede variar dependiendo de polimorfismos genéticos de CYP450 2D6 y de si los pacientes toman fármacos inductores o inhibidores de esa enzima. De esta forma, el grado de inhibición del NAT tras la administración de venlafaxina puede ser impredecible. La desvenlafaxina ahora ha sido desarrollada como un fármaco individual. Tiene una inhibición de la recaptación de noradrenalina (IRN) relativamente superior que venlafaxina, aunque la inhibición de la recaptación sigue siendo más potente para el TSER.

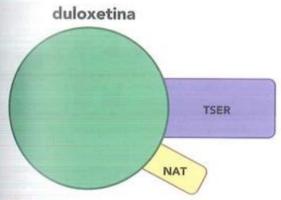


Figura 7-29 Duloxetina. La duloxetina inhibe tanto al TSER como al NAT. Sus acciones noradrenérgicas podrían contribuir a su eficacia en síntomas de dolor físico.

6-40). Una indicación práctica de que los mecanismos monoaminérgicos duales podrían aportar mayor eficacia es el hallazgo de que el IRSN venlafaxina frecuentemente parece tener una mayor eficacia antidepresiva unipolar a medida que aumenta la dosis, teóricamente debido a la captación de más y más inhibición NAT a medida que aumenta la dosis (es decir, el "impulso" noradrenérgico). Clínicos y expertos actualmente debaten si las tasas de remisión son mayores con IRSN en comparación con los ISRS o qué IRSN es más efectivo para ayudar a pacientes que no han respondido a ISRS. Un área donde los IRSN han establecido una clara eficacia a diferencia de los ISRS es en el tratamiento del dolor.

La inhibición del NAT incrementa la liberación de dopamina en la corteza prefrontal

Aunque los IRSN son comúnmente conocidos como agentes noradrenérgicos-serotoninérgicos de "acción

milnaciprán: R+S milnaciprán levomilnaciprán: S-milnaciprán

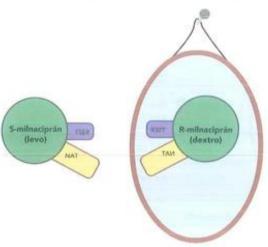


Figura 7-30 Milnaciprán. Milnaciprán inhibe tanto el transportador de serotonina (TSER) como de noradrenalina (NAT) pero es un inhibidor más potente del transportador de noradrenalina (NAT) que del transportador de serotonina (TSER). Su sólida inhibición NAT podría contribuir a su eficacia en sintomas de dolor físico. Milnaciprán está compuesto por dos enantiómeros: S (levo) y R (dextro), con siendo S el más activo.

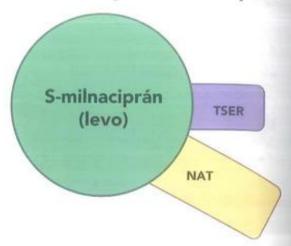


Figura 7-31 Levomilnaciprán. Los enantiómeros R y S de milnaciprán son imágenes especulares entre sí; el enantiómero S es el enantiómero activo. El enantiómero S de milnaciprán se ha desarrollado y comercializado como levomilnaciprán.

Acción IRSN

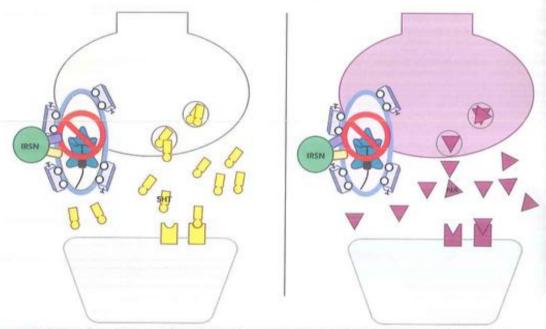


Figura 7-32 Acciones de los IRSN. En esta figura, se muestra la acción dual de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Ambas porciones del IRSN, la inhibidora de la recaptación de serotonina y la de inhibición de recaptación de noradrenalina están insertadas en sus respectivas bombas de recaptación. Consecuentemente, ambas bombas son bloqueadas, potenciando la serotonina y la noradrenalina sinápticas.

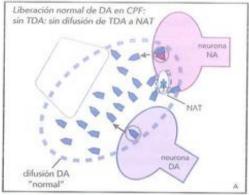
4

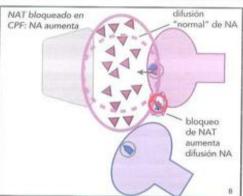
dual", de hecho tienen una tercera acción sobre la dopamina en la corteza prefrontal, pero en ningún otro sitio del cerebro. Por eso no son agentes con triple acción "plena", dado que no inhiben el transportador de dopamina (TDA); pero los IRSN pueden quizá ser considerados como con "dos acciones y media" y no solo dos. Es decir, los IRSN no solo estimulan la serotonina y la noradrenalina en todo el cerebro (Figura 7-32) sino también la dopamina específicamente en la corteza prefrontal (Figura 7-33). Este tercer mecanismo de liberación de dopamina en un área importante del cerebro asociada con varios síntomas de la depresión debería añadir otra ventaja teórica a la farmacología de los IRSN y a su eficacia en el tratamiento de la depresión mayor.

¿Cómo la inhibición del NAT potencia la liberación de DA en la corteza prefrontal? La respuesta aparece en la Figura 7-33. En la corteza prefrontal los NAT y TSER están presentes de forma abundante respectivamente en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas y noradrenérgicas, pero hay pocos TDA en las terminaciones dopaminérgicas de esta parte del cerebro. (Figura 7-33 y Capítulo 4, Figura 4-9A). La consecuencia de esto es que una vez la DA es liberada, es libre de cruzar más allá de la sinapsis (Figura 7-33A). El radio de difusión de la DA es, por tanto, más amplio (Figura 7-33A) que el de NA en la corteza prefrontal (Figura 7-33B), dado que hay NAT en la sinapsis NA pero no TDA en la sinapsis DA (Figura 7-33A). Esta disposición puede aumentar la importancia reguladora de la DA en la corteza prefrontal dado que puede interactuar con receptores DA en esta parte del cerebro no solo de su propia sinapsis sino también a distancia, quizá incrementando la capacidad de la DA para regular la cognición en un área entera dentro de su radio de difusión, no solo en una sinapsis aislada.

La acción de la DA, por tanto, no es determinada por el TDA en la corteza prefrontal sino por otros dos mecanismos. Es decir, la DA se difunde más allá de la sinapsis hasta que encuentra la enzima COMT (enzima catecol-O-metil transferasa) que la degrada (Figura 4-3) o una bomba de recaptación de NA o NAT que la transporta al interior de la neurona NA (Figura 7-33A). Los NAT tienen de hecho una gran afinidad a la DA, mayor que a la NA, por lo que introducirán tanto NA como DA en las terminaciones nerviosas NA, interrumpiendo la acción de ambas.

Es interesante ver qué ocurre cuando el NAT es inhibido en la corteza prefrontal. Como sería de esperar, su inhibición eleva los niveles de NA y su radio de difusión (Figura 7-33B). Pero algo sorprendente es que la inhibición del NAT también eleva la DA y su radio de difusión (Figura 7-33C). La conclusión





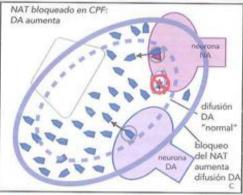


Figura 7-33 Bloqueo del transportador de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal. (A) Aunque hay abundantes transportadores de serotonina (TSER) y noradrenalina (NAT) en la corteza prefrontal (CPF), hay muy pocos transportadores de dopamina (TDA). Esto significa que la dopamina puede difundirse lejos de la sinapsis y, por tanto, ejercer sus acciones en un radio mayor. Las acciones de la dopamina terminan en los terminales axónicos de noradrenalina, porque la DA es captada por el NAT. (B) El bloqueo del NAT en la corteza prefrontal da lugar a un aumento en la noradrenalina sináptica, aumentando así el radio de difusión de noradrenalina. (C) Dado que el NAT capta tanto dopamina como noradrenalina, el bloqueo del NAT también da lugar a un aumento en la dopamina sináptica, aumentando aún más su radio de difusión. Así, los agentes que bloquean el NAT aumentan la noradrenalina en todo el cerebro, y tanto la noradrenalina como la dopamina en la corteza prefrontal.

es que su inhibición eleva la NA y DA en la corteza prefrontal. Por tanto, los IRSN tienen "dos mecanismos y medio": liberan serotonina por todo el cerebro, liberan noradrenalina por todo el cerebro y liberan dopamina en la corteza prefrontal (pero no en otras áreas de proyección DA).

Venlafaxina

Dependiendo de la dosis, venlafaxina tiene distintos grados de inhibición de la recaptación de 5HT (más potente y presente incluso a dosis bajas), versus recaptación de NA (potencia moderada y sólida solo a altas dosis) (Figura 7-28). Sin embargo, no tiene acciones significativas sobre otros receptores. Existe controversia sobre si la venlafaxina u otros IRSN tienen mayor eficacia en la depresión mayor que los ISRS, ya sea en términos de mejores tasas de remisión, remisión más sólida mantenida en el tiempo con tratamiento a largo plazo, o mayor eficacia para depresión resistente al tratamiento, pero parece plausible, dados los dos mecanismos y la estimulación de las dos monoaminas. La venlafaxina está aprobada v es ampliamente empleada también en los trastornos de ansiedad. La adición de inhibición NAT probablemente influya en dos efectos secundarios: sudoración y elevación de la tensión arterial.

La venlafaxina está disponible en una presentación de liberación prolongada (XR), que no solo permite su administración en una única toma diaria sino que también reduce significativamente los efectos secundarios, especialmente las náuseas. A diferencia de otros fármacos psicotrópicos disponibles también en formulación de liberación prolongada, la venlafaxina XR es una mejora considerable sobre el fármaco de liberación inmediata, que ha caído en desuso por las náuseas o los efectos secundarios asociados a su liberación inmediata. especialmente cuando se inicia o retira el tratamiento. Sin embargo, incluso la formulación de liberación controlada de venlafaxina puede provocar reacciones de abstinencia, algunas bastante molestas, sobre todo cuando se interrumpe después de un largo periodo de tratamiento con dosis elevadas. Pese a ello, se prefiere la preparación de liberación controlada por su superior tolerabilidad.

Desvenlafaxina

La venlafaxina es un sustrato de CYP450 2D6, que la convierte en el metabolito activo desvenlafaxina (Figura 7-28). La desvenlafaxina tiene mayor inhibición NAT respecto a inhibición TSER en comparación con la venlafaxina. Normalmente, tras la administración de venlafaxina, los niveles plasmáticos de venlafaxina son aproximadamente la mitad que los de desvenlafaxina. Sin embargo, esto es muy variable, dependiendo de si el paciente toma otro fármaco que sea inhibidor de CYP450 2D6, lo que cambia los niveles plasmáticos hacia más venlafaxina y menos desvenlafaxina,

reduciendo también la cantidad relativa de inhibición NAT. La variabilidad en los níveles plasmáticos de venlafaxina versus desvenlafaxina también se debe a polimorfismos genéticos de CYP450 2D6, como que los malos metabolizadores cambiarán el ratio de estos dos fármacos hacia más venlafaxina parental y apartándose del metabolito activo desvenlafaxina; así se reduce la cantidad relativa de inhibición NAT. Como resultado de estas consideraciones, es un tanto impredecible cuánta inhibición NAT tendrá una dosis determinada de venlafaxina en un paciente y un tiempo concreto. mientras que es más predecible para la desvenlafaxina. Algunos expertos han aprendido a solucionar este problema con hábiles ajustes de dosis de venlafaxina. pero el desarrollo reciente de la desvenlafaxina como un fármaco diferente ha dado una solución más completa dada la menor necesidad de ajustes de la dosis e inhibición del NAT más consistente con una dosis determinada para todos los pacientes.

Duloxetina

Este IRSN, caracterizado farmacológicamente por una inhibición del TSER ligeramente más potente que el del NAT (Figura 7-29), ha transformado nuestra visión de la depresión y el dolor. La línea clásica sostenía que la depresión causaba un dolor que era psíquico ("siento tu dolor") y no somático ("¡ay!") y que el dolor psíquico era consecuencia de un sufrimiento emocional en depresión; por tanto, cualquier cosa que mejorara la depresión, mejoraría el dolor psíquico de manera específica. El dolor somático era concebido clásicamente como un dolor diferente al psíquico en depresión, debido a algún problema corporal y no de emociones. El dolor somático no era, por tanto, atribuible a la depresión, aunque la depresión podría hacerlo empeorar y clásicamente el dolor somático no era tratado con antidepresivos.

Estudios con duloxetina han cambiado toda esta visión. Este IRSN no solo alivia la depresión en ausencia de dolor, sino que también alivia el dolor en ausencia de depresión. Todos los tipos de dolor mejoran con duloxetina, desde el dolor neuropático diabético periférico, hasta fibromialgia, pasando por dolor musculoesquelético crónico, como el asociado a osteoartritis y problemas de la zona lumbar. Estas constataciones sobre la eficacia de la duloxetina para múltiples síndromes de dolor también han validado que los síntomas de dolor físico (somáticos) son un conjunto legítimo de síntomas que acompañan a la depresión y no solo una forma de dolor emocional. El empleo de IRSN como duloxetina en síndromes de dolor se trata en el Capítulo 9. Así, la duloxetina ha establecido su eficacia no solo en depresión y en dolor crónico, sino también en pacientes con síntomas de dolor crónico físico de depresión unipolar. Los síntomas físicos dolorosos son frecuentemente

E

ignorados o pasan inadvertidos a pacientes y clínicos en el marco de la depresión mayor, y hasta hace poco no se apreciaba bien el vinculo de estos sintomas con depresión mayor, en parte porque los síntomas físicos dolorosos no se incluyen en la lista de síntomas de los criterios formales de diagnóstico para la depresión (Capítulo 6, Figura 6-1). No obstante, ahora se admite ampliamente que los síntomas físicos dolorosos están frecuentemente asociados a un episodio depresivo mayor y también son uno de los principales síntomas residuales tras el tratamiento con un antidepresivo (Figura 7-5). Parece que las acciones de IRSN dual de duloxetina y otros IRSN son superiores a las acciones serotoninérgicas selectivas de los ISRS para el tratamiento de condiciones como dolor neuropático de diabetes y dolor crónico físico asociado a la depresión. La función de inhibición del NAT parece fundamental no solo para el tratamiento de condiciones dolorosas sin depresión, sino también para síntomas de dolor físico relacionados con la depresión. La duloxetina también ha mostrado eficacia en el tratamiento de síntomas cognitivos de depresión que son prominentes en depresión geriátrica, posiblemente explotando las consecuencias pronoradrenérgicas y prodopaminérgicas de la inhibición NAT en la corteza prefrontal (Figura 7-33).

La duloxetina se puede administrar una vez al día, pero normalmente no es una buena idea después de que el paciente haya tenido la oportunidad de desarrollar tolerancia después de iniciarlo con dosificación de dos veces al día, especialmente durante la fase de ajuste a una dosis superior. La duloxetina puede tener una menor incidencia de hipertensión y reacciones de abstinencia más suaves que la venlafaxina.

Milnaciprán

Es el primer IRSN que salió al mercado en Japón y muchos otros países europeos, como Francia, donde se comercializa actualmente como antidepresivo. En EE. UU., milnaciprán no está aprobado para la depresión, pero sí para la fibromialgia. Es curioso que milnaciprán no esté aprobado para el tratamiento de la fibromialgia en Europa. El milnaciprán es de alguna forma un IRSN atípico que actúa como un inhibidor NAT más potente que TSER (Figura 7-30), mientras que los otros son inhibidores TSER más potentes que NAT (Figura 7-28 y 7-29). Este perfil farmacológico único puede explicar en cierto modo el perfil clínico del milnaciprán en comparación con otros IRSN. Dado que las acciones noradrenérgicas pueden ser tan o más importantes para el tratamiento de los síntomas asociados al dolor que sus acciones serotoninérgicas, la potente inhibición NAT del milnaciprán sugiere que puede ser particularmente

útil en aquellas situaciones que van de los síntomas físicos dolorosos asociados con la depresión unipolar y al dolor crónico neuropático.

La potente inhíbición NAT de milnaciprán también sugiere un perfil farmacológico potencialmente favorable para el tratamiento de los síntomas cognitivos, incluyendo los de la depresión, así como aquellos frecuentemente asociados con la fibromialgia, conocidos como "fibro-fog". Otras observaciones clínicas relacionadas con la potente inhibición NAT del milnaciprán son que puede ser más activador y energizante que otros IRSN. Los síntomas residuales comunes después de tratamiento con un ISRS incluyen no solo síntomas cognitivos, sino también fatiga, falta de energía y de interés, entre otros síntomas (Figura 7-5). La inhibición NAT podría estar relacionada con las observaciones de que milnaciprán puede causar más sudoración y hesitancia en la micción que otros IRSN. Para pacientes con dubitación en la micción, generalmente debido teóricamente a fuertes acciones pronoradrenérgicas en los receptores α, de la veiiga, un antagonista α, puede reducir estos síntomas. El milnaciprán se debe administrar generalmente dos veces al día, por su vida media más corta.

Levomilnaciprán

El milnaciprán es en realidad una mezcla racémica de dos enantiómeros (Figura 7-30). El enantiómero S o levo enantiómero es el enantiómero activo (Figura 7-31) y ha sido desarrollado de forma independiente para el trastorno depresivo mayor unipolar en EE.UU., donde está disponible de manera generalizada. Como el milnaciprán racémico, el levomilnaciprán tiene una mayor inhibición del NAT que del TSER, y puede dirigirse a la fatiga y la falta de energía como posibles ventajas clinicas. Además, se dosifica en una formulación de liberación controlada, por lo que, a diferencia del milnaciprán racémico, puede administrarse sólo una vez al día.

Inhibidores de la recaptación de noradrenalinadopamina (IRND): bupropión

Durante muchos años el mecanismo de acción del bupropión no ha estado claro, y todavía sigue siendo algo controvertido. La hipótesis principal del mecanismo de acción de bupropión es que inhibe débilmente tanto la recaptación de DA (inhibición del TDA) como de NA (inhibición del NAT) (Figuras 7-34 y 7-35). No han sido identificadas consistentemente otras acciones específicas o potentes para este agente.

La acción del bupropión como fármaco para la depresión unipolar y sobre la neurotransmisión de noradrenalina y dopamina, sin embargo, siempre ha parecido más potente de lo que estas débiles propiedades podrían explicar,

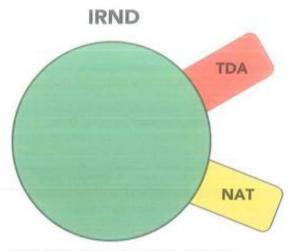


Figura 7-34 Inhibidor de la recaptación de dopaminanoradrenalina (IRND). El inhibidor prototípico de la recaptación de dopamina-noradrenalina (IRND) es el bupropión. El bupropión tiene unas débiles propiedades de bloqueo para el transportador de dopamina (TDA) y para el transportador de transportador de noradrenalina (NAT). Su acción antidepresiva puede explicarse en parte por las propiedades inhibidoras más potentes de sus metabolitos.

lo que ha llevado a proponer que el bupropión actúa más bien como un modulador adrenérgico de algún tipo,

El bupropión es metabolizado en varios metabolitos activos, algunos de los cuales no son tan sólo inhibidores del NAT más potentes que el mismo bupropión, e igual de potentes inhibidores del TDA, sino que también se encuentran concentrados en el cerebro. De alguna forma, por tanto, el bupropión es tanto un fármaco activo como un precursor para otros fármacos activos (es decir, un profármaco para múltiples metabolitos activos). El más potente es el enantiómero + del metabolito 6-hidroxi de bupropión, también conocido como radafaxina.

¿Pueden los efectos del bupropión sobre el NAT (Figura 7-36A y Figura 7-36B) y el TDA (Figura 7-36C) influir en sus acciones clínicas sobre pacientes deprimidos a dosis terapéuticas? Si se cree que se requiere un 90% de ocupación del transportador TDA y NAT para lograr acciones antidepresivas, la respuesta sería que no. El PET en humanos sugiere a dosis terapéuticas de bupropión tan solo entre un 10%-15% y quizá no más del 20%-30% del TDA estriado está ocupado. Se supone que la ocupación del NAT está en el mismo rango. ¿Es esto suficiente para explicar sus acciones antidepresivas?

Acción IRND

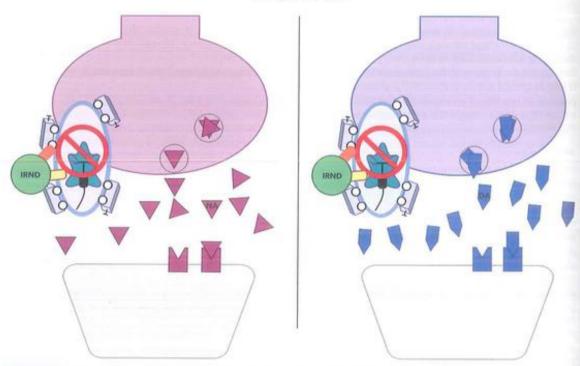
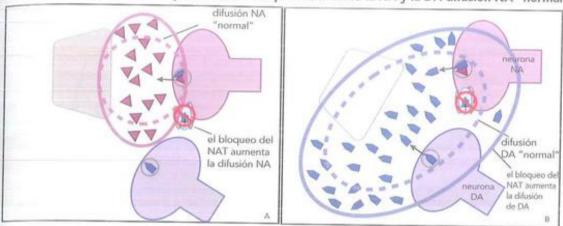


Figura 7-35 Acciones de los IRND. En esta figura la porción del inhibidor de la recaptación de NA de la molécula IRND (parte izquierda) y la porción del inhibidor de recaptación de DA de la molécula IRND (parte derecha) del fármaco están insertadas en sus respectivas bombas de recaptación. En consecuencia, ambas bombas están bloqueadas y la noradrenalina y dopamina sinápticas elevan su presencia.

7

Acción del IRND en la corteza prefrontal: el bloqueo NAT eleva la NA y la DA difusión NA "normal"



acción del IRND en el estriado: el bloqueo del TDA incrementa la DA el bloqueo del TDA incrementa la difusión de DA

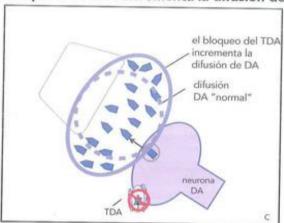


Figura 7-36 Acciones de los IRND en la corteza prefrontal y el estriado. Los inhibidores de la recaptación de NA y DA bloquean el NAT y el TDA (transportadores de NA y DA respectivamente). (A) El bloqueo del NAT en la corteza prefrontal lleva a un incremento de la noradrenalina en la sinapsis, incrementando por consiguiente su radio de difusión (B) Dado que en la corteza prefrontal se carece de TDA y el NAT transporta tanto NA como DA, su bloqueo lleva a un incremento también en la DA sináptica a nivel de la corteza prefrontal, incrementado además su radio de difusión. Así, a pesar de la ausencia de TDA en la corteza prefrontal, los IRND incrementan la dopamina en la corteza prefrontal. (C) Los TDA están presentes en el estriado y, por tanto, su inhibición incrementa allí la disfunción de dopamina.

Mientras que para muchos estudios está claro que los ISRS deben ser dosificados para ocupar una fracción sustancial del TSER quizá el 80%-90% de estos transportadores para poder ser eficaces para la depresión, está menos claro en el caso de la ocupación NAT o TDA, particularmente en fármacos con mecanismos farmacológicos adicionales que pueden ser sinérgicos a la inhibición NAT o TDA. Es decir, cuando la mayoría de los IRSN son administrados en dosis que ocupan un 80-90% del TSER, son ocupados sustancialmente menos NAT; sin embargo hay evidencia de ambas acciones terapéuticas y efectos secundarios mediados por la NA en estos agentes con tan solo un 50% de ocupación del NAT.

Además, parece que puede haber algo como
"demasiada ocupación TDA". Es decir, cuando el 50%
o más del TDA es ocupado rápidamente y brevemente,
esto puede llevar a acciones clínicas no deseadas, tales
como euforia y exceso de mecanismos de refuerzo (véase
la exposición de los misteriosos TDA en el Capítulo 11
sobre el trastorno por déficit de atención e hiperactividad
[TDAH]). De hecho la rápida, corta y alta ocupación TDA
es la característica farmacológica de los estimulantes de
abuso como la cocaína, explicados en el Capítulo 13 sobre
abuso de drogas y recompensa. Cuando el 50% o más
de los TDA son ocupados más lentamente y de forma
más permanente, especialmente con preparaciones de

liberación prolongada, los estimulantes tienen un perfil menos abusable y son más útiles para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), explicado con más detalle en el Capítulo 11. El punto a considerar aquí es si un nivel más bajo de inicio y una ocupación más prolongada de los TDA es la solución ideal para que este mecanismo sea útil como antidepresivo: no demasiado rápido o demasiada cantidad de inhibición de TDA y por tanto no abusable; no demasiada poca cantidad de inhibición de TDA y por lo tanto no inefectivo... sino simplemente una inhibición de TDA suficiente, un inicio lo bastante lento y una duración de acción acorde para su efectividad como fármaco para la depresión unipolar.

El hecho es que se sabe que el bupropión no es conocido por ser particularmente empleado como droga de abuso, no está clasificado como tal, y sin embargo ha demostrado ser efectivo para el tratamiento de la adicción a la nicotina, lo cual es consistente con la posibilidad de que la ocupación del TDA en el estriado y en el nucleo accumbens sea suficiente para mitigar el craving, o ansiedad por abstinencia, pero no para provocar abuso (Figura 7-36C). Esto se explica en el Capítulo 13 con más detalle, capítulo que trata sobre el abuso de sustancias y la recompensa. Quizá es así también como el bupropión trabaja en la depresión unipolar, combinándose con igual acción en los NAT (Figuras 7-36A y B).

En Estados Unidos, bupropión fue inicialmente lanzado al mercado como un antidepresivo con una presentación de liberación inmediata que requería su administración tres veces al día para depresión unipolar. La aparición más reciente de un preparado que requiere la administración dos veces al día (bupropión SR) y otro de administración diaria única (bupropión XL) no solo ha reducido la frecuencia de convulsiones en los picos de fármaco en plasma, sino que ha incrementado el cumplimiento y la comodidad. Así, el uso del bupropión de liberación inmediata ha sido abandonado, a favor de los preparados de liberación prolongada.

Bupropión es generalmente activador o incluso estimulante. Curiosamente, no produce la disfunción sexual que sí ocurre con otros inhibidores del TSER, quizá porque carece de un componente serotoninérgico significativo en su mecanismo de acción. Por tanto, el bupropión ha demostrado ser un fármaco eficaz para la depresión unipolar no solo en pacientes que no toleran los efectos secundarios de los ISRS sino en aquellos en los que no hay estimulación de serotonina producida por los ISRS. Como explicábamos previamente, dado su perfil farmacológico, el bupropión está especialmente indicado para combatir los síntomas del "síndrome de deficiencia de dopamina" y el "afecto positivo reducido" (Figura 6-41). Casi todos los clínicos activos saben

que los pacientes que tienen síntomas residuales tras tratamiento con ISRS o IRSN, o efectos secundarios tras ambos tratamientos relacionados con el afecto positivo reducido, mejoran cuando se cambian a bupropión o cuando se potencian esos tratamientos con bupropión. La combinación de un ISRS o un IRSN con bupropión es, en teoría, una estrategia racional para cubrir la cartera completa de síntomas tanto de reducción de afecto positivo como de aumento de afecto negativo (Figura 6-41). El bupropión combinado con el antagonista μ-opioide naltrexona está aprobado para el tratamiento de la obesidad (abordado en el Capítulo 13 sobre impulsividad/compulsividad). El bupropión combinado con el antagonista del NMDA (N-metil-D-aspartato) se encuentra en la última fase de los ensayos clínicos tanto para la depresión (mencionada más adelante) y para la agitación en la enfermedad de Alzheimer (véase Capítulo 12 sobre demencia).

Agomelatina

La agomelatina (Figura 7-37) está aprobada para tratar la depresión unipolar en muchos países fuera de EE. UU.; tiene acciones agonistas sobre los receptores melatonina 1 (MT₁) y melatonina 2 (MT₂) y acciones antagonistas sobre los receptores 5HT_{3C} (Figura 7-37). Tal como queda explicado en la sección anterior sobre fluoxetina, las

agomelatina

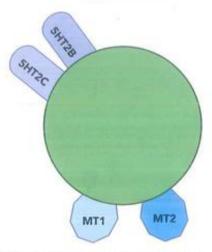


Figura 7-37 Agomelatina. La melatonina endógena es secretada por la glándula pineal y actúa en el núcleo supraquiasmático para regular los ritmos circadianos. Hay tres tipos de receptores de melatonina: MT, y MT₂, que intervienen en el sueño y MT₁, que es en realidad la enzima NRH: quinina óxido reductasa 2 y no se cree que intervenga en la fisiología del sueño. La agomelatina no solo es un agonista de los receptores MT, y MT₂, sino también un antagonista de los receptores SHT₂₆ y SHT₂₈ y está disponible para el tratamiento de la depresión en países fuera de Estados Unidos.

La agomelatina libera noradrenalina y dopamina en el córtex prefrontal

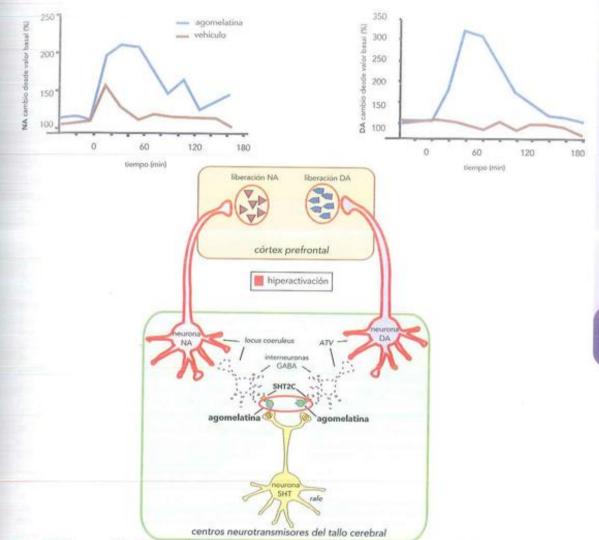


Figura 7-38 La agomelatina libera noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal. Normalmente, la unión de serotonina en los receptores SHT_{2c} de las interneuronas ácido γ-aminobutírico (GABA) en el tallo cerebral inhibe la liberación de noradrenalina y de dopamina en la corteza prefrontal. Cuando un antagonista SHT_{2c} como la agomelatina se une a receptores SHT_{2c} en las interneuronas GABA (circulo rojo inferior), impide la unión de serotonina y evita así la inhibición de la liberación de noradrenalina y de dopamina en la corteza prefrontal; en otras palabras, desinhibe su liberación (círculos rojos superiores).

acciones antagonistas de 5HT_{xc} son una propiedad varios fármacos para el tratamiento de la depresión unipolar (agomelatina, fluoxetina, trazodona, mirtazapina y algunos antidepresivos tricíclicos) y de la depresión bipolar (quetiapina y olanzapina). Los receptores 5HT_{ac} están localizados en el rafe del cerebro medio y en la corteza prefrontal donde regulan la liberación de dopamina y noradrenalina, una acción que se cree que mejora los síntomas síntomas depresivos (véase la

Figura 7-38). Los receptores 5HT_{3c} también se localizan en el núcleo supraquiasmático (SQN) del hipotálamo, el "marcapasos" del cerebro, donde interactúan con los receptores de melatonina (Figuras 7-39). La retina detecta la luz durante el día y esta información viaja hasta el SQN vía el tracto retinohipotalámico (Figura 7-39; véase también el Capítulo 6 y las Figuras 6-36A y 6-36B), que normalmente sincroniza muchos ritmos circadianos posteriormente desde el SQN. Por ejemplo, los receptores

307

Į

de melatonina y los receptores 5HT₂₀ fluctúan de manera circadiana en el SQN, con una alta expresión de receptor por la noche/oscuridad y baja expresión de receptor en día/luz. Esto tiene sentido, puesto que la melatonina solo es secretada por la noche en la oscuridad (Capítulo 6, Figuras 6-35 y 6-36). En la depresión unipolar, sin embargo, los ritmos circadianos se encuentran "desincronizados", incluyendo baja secreción de melatonina por la noche entre otros muchos cambios. La agomelatina, mediante la estimulación de receptores de melatonina en el SQN y simultaneando el bloqueo de los

receptores 5HT_{sc} también parece resincronizar el ritmo circadiano, invierte el desfase de la depresión y ejerce así un efecto antidepresivo (Figura 7-39).

Mirtazapina

Mirtazapina (Figura 7-40) se comercializa en todo el mundo; a diferencia de casi el resto de fármacos para depresión unipolar, no bloquea ningún transportador de monoaminas. Es un fármaco multifuncional con cinco mecanismos de acción principales: antagonismo sobre los receptores 5HT_{xx}, 5HT_{xx}, 5HT_{xx}, α_x-adrenérgicos

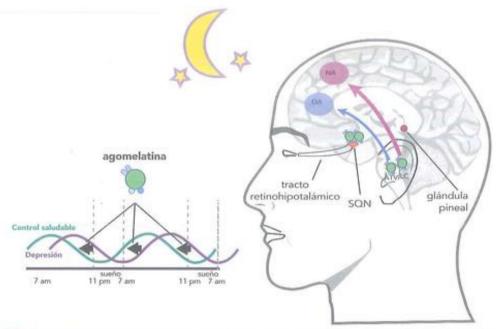


Figura 7-39 La agomelatina puede resincronizar los ritmos circadianos. La agomelatina, que actúa como agonista en los receptores de melatonina 1 y 2, puede resincronizar los ritmos circadianos al actuar como "sustituto de la melatonina". Así, incluso en ausencia de producción de melatonina en la glándula pineal, la agomelatina se une a los receptores de melatonina 1 y 2 en el núcleo supraquiasmático (SQN) para reestablecer los ritmos circadianos. Además, mediante el bloqueo de receptores de serotonina 2C en el área tegmental ventral (ATV) y locus coeruleus (LC), la agomelatina fomentan la liberación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) en la corteza prefrontal.

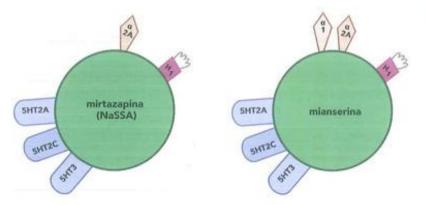


Figura 7-40 Mirtazapina y mianserina. Su acción terapéutica principal es el antagonismo α₂. También bloquea tres receptores de serotonina (5HT): 5HT_{2M}. 5HT_{2M}. 5HT_{2M}. 5HT_{2M}. Finalmente, bloquea los receptores de histamina 1 (H₁). La mianserina es también un NaSSA (antidepresivo noradrenérgico y específico serotoninérgico) y tiene un perfil de unión similar a la mirtazapina, con la única diferencia de tener efectos adicionales en los receptores α₁.

7

y sobre los receptores histaminérgicos H₁. Hay otros dos antagonistas α₂ comercializados en algunos países para la depresión (pero no en los Estados Unidos), concretamente la mianserina (en todo el mundo salvo en Estados Unidos) y la setiptilina (Japón). A diferencia de la mirtazapina, la mianserina tiene potentes propiedades antagonistas a l que tienden a mitigar su capacidad de reforzar la liberación de serotonina, por lo que este fármaco eleva predominantemente la neurotransmisión noradrenérgica, aunque con propiedades antagonistas SHT₁₁, SHT₁₅, SHT₁, y H₁ (Figura 7-40).

Las consecuencias clínicas del bloqueo de los receptores H. se han tratado en el Capítulo 5 y se ilustran en la Figura 5-13A, que muestra que las acciones de los antagonistas H. están asociadas con la sedación y el aumento de peso. Las propiedades de los antagonistas 5HT, también se han discutido en el Capítulo 5 y quedan ilustradas en las Figuras 5-16 y 5-17, que muestran el aumento de la de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal, potencialmente relacionado con acciones antidepresivas. El antagonismo de 5HT, a también mejora el sueño, especialmente el sueño de ondas lentas, lo que puede ser útil en muchos pacientes deprimidos. Las acciones de los antagonistas de 5HT, se acaban de explicar en la sección anterior y se ilustran en la Figura 7-38, que muestra una mayor liberación de noradrenalina y dopamina enla corteza prefrontal, lo que teóricamente mejoraría la depresión. Aquí se explican las demás acciones de la mirtazapina, en particular acciones antagonistas a, y acciones antagonistas 5HT,. Algunos otros fármacos para la depresión unipolar también tienen potentes acciones cx, (Figura 5-35), como el brexpiprazol (Figura 5-57) y la quetiapina (Figura 5-45). Algunos otros medicamentos para la depresión bipolar también tienen acciones antagonistas cx., incluyendo quetiapina (Figura 5-45) y lurasidona (Figura 5-53). Otro agente para el tratamiento de la depresión unipolar que tiene potentes propiedades antagonistas de 5HT, es la vortioxetina, que comentamos más adelante.

Acciones antagonistas Alfa-2

El antagonismo Alfa-2 es otra forma de reforzar la liberación de monoaminas y ejercer una acción antidepresiva. Recordemos que la noradrenalina desactiva su propia liberación al interactuar con autorreceptores α_2 presinápticos en las neuronas noradrenérgicas (explicado en el Capítulo 6 e ilustrado en las Figuras 6-14 a 6-16; ver también Figura 7-41A y B a la derecha). Por tanto, cuando se administra un antagonista α_2 la noradrenalina no puede seguir apagando su propia liberación y, por tanto, se desinhiben las neuronas noradrenérgicas de sus terminales axónicos, como los del rafe y la corteza (Figura 7-41C a la derecha).

Ya hemos tratado e ilustrado el principio general de la desconexión de la liberación de serotonina en los

autorreceptores 5HT serotoninérgicos (Figura 4-41 y Figura 7-41A comparado con 7-41B a la izquierda). Sin embargo, también hay "hetero" receptores oz, en las neuronas serotoninérgicas (Figura 7-41A, B, C a la izquierda). Hay muchos casos donde la liberación de neurotransmisor no está controlada por su "propio" autorreceptor, sino también por receptores presinápticos para "otro" neurotransmisor y heterorreceptores (Figura 7-41A; véase también la Figura 4-45 y la discusión de los heterorreceptores 5HT, presinápticos sobre las neuronas de noradrenalina, dopamina, histamina y acetilcolina). El mismo fenómeno se muestra en la Figura 7-41B donde no sólo la serotonina desactiva la liberación de serotonina en su propio autorreceptor presináptico 5HT, en la parte izquierda de la neurona de serotonina, sino también la noradrenalina que migra desde un terminal de noradrenalina y desactiva la liberación de serotonina a través de un heterorreceptor presináptico α, en la parte derecha de la neurona de serotonina. La noradrenalina también desactiva su propia liberación a través de un receptor presináptico α, (Figura 7-41B a la derecha en la neurona de la noradrenalina). Esto establece una situación en la que un antagonista &, puede tener un efecto dual, facilitando la liberación tanto de noradrenalina como de serotonina (Figura 7-41C). El antagonismo a, no sólo desinhibe la liberación de noradrenalina (Figura 7-41C a la derecha), también desinhibe la liberación de serotonina (Figura 7-41C a la izquierda). Por lo tanto, el antagonismo α, provoca una acción dual 5HT-NE. Esto viene a dar el mismo resultado neto que un IRSN pero por un mecanismo completamente diferente. En lugar de bloquear los transportadores presinápticos de serotonina y noradrenalina, el antagonismo α, "corta el cable del freno" de inhibición noradrenérgica (la NA pisa el freno para impedir la liberación de 5HT y NA tal como se muestra en la Figura 7-41B y finalmente el bloqueo, en la Figura 7-41C).

Estos dos mecanismos, el bloqueo de los transportadores de monoaminas y el antagonismo α, son sinérgicos, por lo que bloqueándolos de forma simultánea se obtiene una señal desinhibitoria sobre estos dos neurotransmisores más potente que si solo se bloquease uno de los mecanismos. Por esta razón, el antagonista α, mirtazapina es, a menudo, combinado con IRSN para tratar pacientes que no responden a un IRSN solo. Esta combinación a veces recibe el nombre de "combustible para cohetes de California" debido a la potencia de estos fármacos para depresión que lanzan al paciente como un cohete fuera de la depresión.

Acción antagonista 5HT,

Los receptores 5HT, que mejor conocen los clínicos son quizás aquellos localizados en la zona de activación quimiorreceptora del tallo cerebral, donde intervienen en las náuseas y vómitos (sobre todo como respuesta a

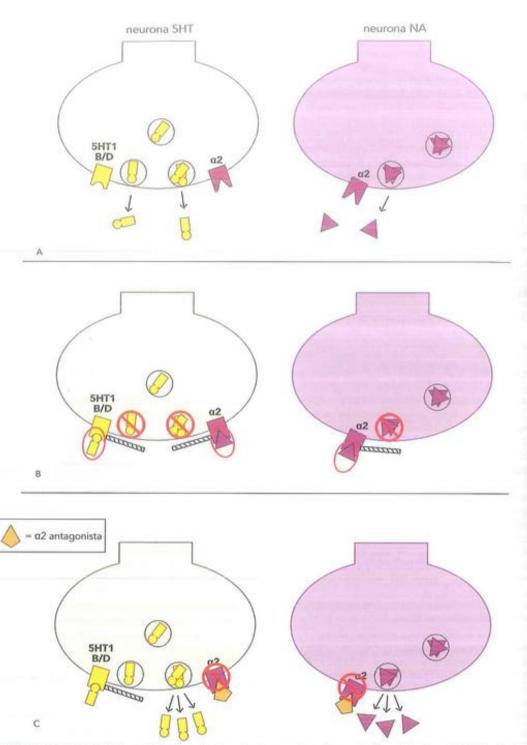


Figura 7-41 El antagonismo Alfa-2 aumenta la liberación de serotonina y noradrenalina en el rafe y en la corteza. (A) A la izquierda, una neurona serotoninérgica con autorreceptores SHT₁₈₀ y heterorreceptores α₂-adrenérgicos. A la derecha, se muestra una neurona noradrenérgica con receptores presinápticos α₂. (B) Los autorreceptores SHT₁₈₀ y los heterorreceptores α₃-adrenérgicos de las neuronas serotoninérgicas funcionan como "freno" para detener la liberación de serotonina cuando se unen a sus respectivos neurotransmisores (izquierda). Asimismo, cuando la noradrenalina se une a los autorreceptores α₃ en la neurona de noradrenalina, esto desactiva la liberación de noradrenalina (derecha). (C) Los antagonistas alfa-2 "cortan el cable del freno de la serotonina" cuando bloquean los heterorreceptores presinápticos α₃, lo que provoca una mayor liberación de serotonina (izquierda). Los antagonistas alfa-2 también "cortan el cable del freno de la noradrenalina" al bloquear los autorreceptores α₃ presinápticos, lo que provoca una mayor liberación de noradrenalina (derecha).

7

la quimioterapia del cáncer) y también los del propio tracto gastrointestinal, donde intervienen en las náuseas, vómitos y diarrea/motilidad intestinal al ser estimulados por la serotonina (incluso cuando esta estimulación es un efecto secundario del aumento de la serotonina periférica por los ISRS/ISRN). Por tanto, el bloqueo de estos receptores 5HT3 puede proteger contra las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia así como contra los efectos gastrointestinales inducidos por la serotonina la serotonina que pueden acompañar a los agentes que aumentan la serotonina.

Más importante para el mecanismo de acción de los antagonistas centrales de 5HT3 como la mirtazapina y la vortioxetina en el tratamiento de la depresión unipolar son los receptores 5HT3 del cerebro que regulan la liberación de varios neurotransmisores en algunos circuitos cerebrales que median los síntomas de la depresión. Los receptores 5HT3 del cerebro suelen estar localizados en las interneuronas GABA (ácido γ-aminobutírico) y siempre son excitatorios. Esto significa que cuando la serotonina estimula un receptor 5HT3, hace que el GABA inhíba cualquier neurona que se encuentre en vías posteriores. Esto quedó mostrado para las interacciones 5HT3-GABA en las neuronas de glutamato (Figura 4-49) y en las neuronas de acetilcolina y noradrenalina (Figura 4-48). El antagonismo de 5HT, es un potente desinhibidor de la liberación de glutamato (Figura 7-42) y de acetilcolina y noradrenalina (Figura 7-43), acciones que teóricamente liberan neurotransmisores en vías posteriores para tener acción antidepresiva.

Inhibidores de la recaptación/antagonistas de serotonina (AIRS)

El fármaco prototipo que bloquea los receptores de serotonina 2A y 2C (5HT_{2A} y 5HT_{2c}) así como de recaptación de serotonina es la trazodona, clasificada como inhibidor de la recaptación/antagonista de serotonina (AIRS) (Figura 7-44). La nefazodona es otro AIRS con sólidas acciones antagonistas 5HT_{2A} y más débil antagonista 5HT_{3c} e inhibición TSER, pero ya no se suele emplear por una posible rara toxicidad hepática (Figura 7-44). La trazodona es un agente muy interesante, ya que actúa como dos fármacos diferentes, dependiendo de la dosis y la formulación. Hemos expuesto una situación muy similar en el Capítulo 5 para la quetiapina (Figura 5-46).

Una imagen más completa de las propiedades de unión de la trazodona ha surgido a partir de estudios recientes (Figuras 7-44 y 7-45) y refleja que es un antagonista de la serotonina no sólo en los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C}, sino también en 5HT_{1D}, 5HT_{2B} y 5HT₂. Además, la trazodona tiene potentes propiedades antagonistas en los receptores α_{1B}, α_{1A}, α_{2C} y α_{2B}, receptores de histamina H₁, y acciones agonistas en los receptores 5HT_{1A} (Figura 7-45). Debido a que estas diversas acciones farmacológicas ocurren con potencias variables, la trazodona actuará predominantemente a

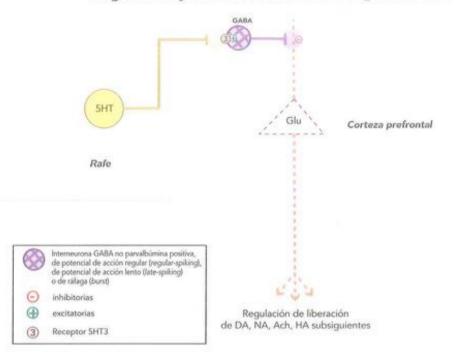
través de sus interacciones con los receptores de mayor afinidad con dosis bajas, y utilizará las acciones de sus receptores de menor afinidad con dosis más altas.

¿Diferentes fármacos a diferentes dosis y a distintas tasas de administración?

La trazodona es famosa por su eficacia y utilidad a dosis bajas como hipnótico (Figura 7-46). Es decir, dosis de trazodona inferiores a las efectivas para la acción antidepresiva se utilizan con bastante frecuencia para el insomnio. Dosis hipnóticas activan los receptores a los que trazodona tiene la mayor afinidad y, entre ellos, el bloqueo está hipotéticamente relacionado con las acciones hipnóticas (es decir, 5HT2, subtipos α, y H,). El bloqueo de los receptores 5HT, mejora el sueño de ondas lentas, y el bloqueo de los subtipos α, y los receptores H, interfiere con los mecanismos de excitación de las monoaminas (discutido en el Capítulo 5 e ilustrado en las Figuras 5-13 y 5-14). La mejor forma de administrar un hipnótico es con una formulación oral estándar de inicio inmediato, que alcanza su punto máximo rápidamente y es eliminada del sistema por la mañana. Dado que el insomnio es uno de los síntomas residuales más frecuentes de la depresión después del tratamiento con un ISRS/IRSN (como ya se ha tratado en este capítulo e ilustrado en la Figura 7-5), a menudo es necesario añadir un hipnótico en el tratamiento de pacientes con un episodio depresivo mayor. No sólo la adición de un hipnótico puede aliviar el insomnio en sí, sino que también puede aumentar las tasas de remisión debido a la mejora de otros síntomas, como la anergia y el humor deprimido (Figura 7-5). Así pues, la capacidad de dosis bajas de trazodona para mejorar el sueño en pacientes deprimidos ha llevado a su uso popular a dosis bajas como opción de potenciación para el insomnio residual que persiste tras el tratamiento con ISRS/IRSN.

La formulación oral original de trazodona utilizada para la depresión era de corta duración, requería múltiples dosis diarias más altas que las dosis hipnóticas (Figura 7-47), y se asociaba a la sedación en dosis máximas después de las dosis diurnas, lo cual no es un perfil ideal para un fármaco para la depresión unipolar. Aunque las acciones antidepresivas de la trazodona a dosis más altas son indiscutibles, así como su ausencia de disfunción sexual o aumento de peso, la presencia de sedación diurna hace que el uso de trazodona a dosis antidepresivas en la formulación oral estándar sea difícil en la práctica clínica. Sin embargo, existe una formulación de liberación controlada una vez al día con dosis más elevadas de trazodona para su uso en la depresión, que reduce los niveles plasmáticos máximos del fármaco para reducir la sedación diurna. Estas dosis más altas implican otras acciones conocidas de los receptores antidepresivos incluyendo la inhibición de la recaptación de serotonina (Figuras 7-10 a 7-15) y la acción antagonista

La serotonina en los receptores 5HT3 regula la liberación de glutamato y los neurotransmisores subsiguientemente



Los antagonistas de 5HT3 desinhiben la liberación de glutamato y potencian la liberación de los neurotransmisores subsiguientes para mejorar la depresión

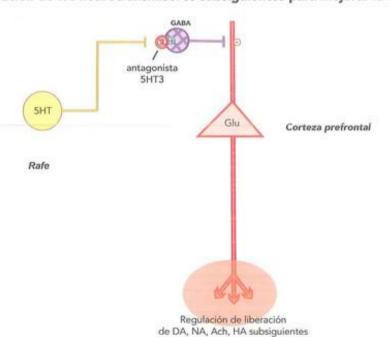
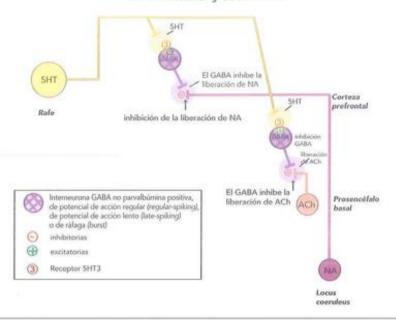


Figura 7-42 Los receptores 5HT₃ regulan el glutamato y los neurotransmisores descendentes. La unión de la serotonina (5HT) a los receptores 5HT₃ en interneuronas GABA es estimulante; por lo tanto, aumenta la liberación de GABA. El GABA, a su vez, inhibe las neuronas piramidales glutamatérgicas, reduciendo la producción de glutamato. La disminución de la liberación de glutamato excitatorio significa que puede haber una disminución resultante en la liberación de neurotransmisores, ya que las neuronas piramidales hacen sinapsis con las neuronas de la mayoría de los otros neurotransmisores. El antagonismo en el receptor 5HT₃ elimina la inhibición del GABA y así desinhibe las neuronas piramidales. El aumento de la neurotransmisión de glutamato puede, a su vez, aumentar la liberación de neurotransmisores subsiguientes.

Los receptores 5HT3 inhiben la liberación de noradrenalina y acetilcolina



Los antagonistas 5HT3 aumentan la liberación de noradrenalina y la liberación de acetilcolina

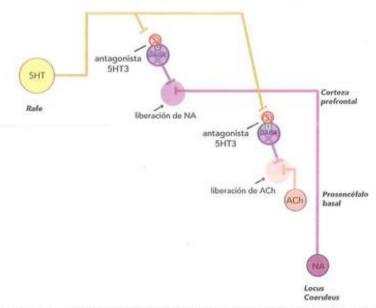


Figura 7-43 Los receptores 5HT₃ regulan la liberación de noradrenalina y acetilcolina. Cuando se libera serotonina (5HT), ésta se une a receptores 5HT₃ en las neuronas GABAérgicas, que liberan GABA en las neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, reduciendo así la liberación de noradrenalina (NA) y acetilcolina (ACh), respectivamente. El antagonismo en el receptor 5HT₃ elimina la inhibición del GABA y desinhibe las neuronas noradrenérgicas y colinérgicas, provocando la liberación de noradrenalina y acetilcolina.

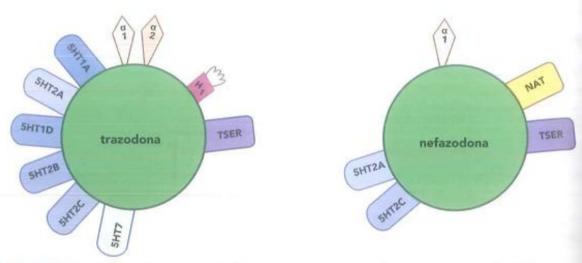


Figura 7-44 Antagonistas/inhibidores de la recaptación de serotonina. Aquí se muestran los iconos de dos antagonista/inhibidores de la recaptación de serotonina (AIRS): trazodona y nefazodona. Estos agentes tienen una acción dual, pero los dos mecanismos son diferentes de la acción dual de los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN). Los AIRS actúan mediante un potente bloqueo de receptores SHT_{2x} además del bloqueo dependiente de dosis de receptores SHT_{2x} y el transportador de serotonina. Los AIRS también bloquean los receptores α₁-adrenérgicos. Además, la trazodona tiene la propiedad única del antagonismo del receptor de histamina 1 (H₁) y la nefazodona tiene la propiedad única de la inhibición de la recaptación de noradrenalina (IRN).

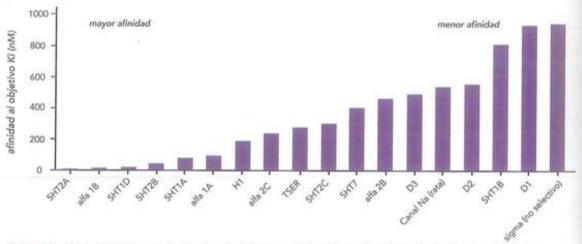


Figura 7-45 Afinidad de la trazodona a diferentes receptores. La trazodona tiene afinidad de unión a numerosos subtipos de receptores, pero la potencia varía. Por lo tanto, a dosis bajas, la trazodona puede actuar predominantemente a través de sus acciones en los receptores de mayor afinidad, mientras que otras propiedades se vuelven relevantes sólo a dosis más altas.

en los receptores $5HT_{1D}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{7}$ y α_{2} , así como acciones agonistas de $5HT_{1A}$. La conclusión es que existen numerosos mecanismos potenciales para provocar la liberación de neurotransmisores monoaminérgicos y acciones antidepresivas a dosis más altas. Además, con las acciones hipnóticas de la primera dosis, la trazodona puede ejercer sus acciones antidepresivas con un inicio rápido y mejorar la tolerabilidad de algunos efectos secundarios en comparación con los ISRS/IRSN. Es decir, los ISRS/IRSN elevan los niveles de serotonina para actuar

en todos los receptores de serotonina, estimulando los receptores 5HT_{1A} para las acciones terapéuticas, mientras que estimulan al mismo tiempo los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{3C} que teóricamente causan los efectos secundarios de los ISRS, como disfunción sexual, insomnio y activación/ansiedad (Figura 7-48A). Sin embargo, la trazodona bloquea las acciones de la serotonina en los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C}, lo que explica su perfil con ausencia de disfunción sexual y reducción de la ansiedad y el insomnio.

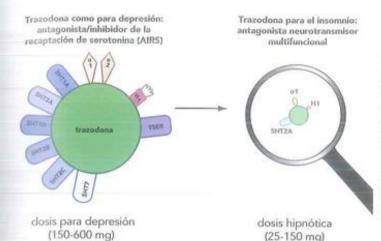


Figura 7-46 Trazodona a diferentes dosis. Para que la trazodona tenga acciones terapéuticas en depresión se requieren altas dosis que obtengan una saturación del transportador de serotonina (es decir, 150-600 mg) (icono de la izquierda). A esta dosis antidepresiva alta, la trazodona es un agente multifuncional serotoninérgico con acciones antagonistas en los receptores 5HT₂₄ y 5HT₂₅ también. Así, sus acciones antidepresivas son atribuidas a estas propiedades serotoninérgicas. La trazodona es también un antagonista a, y H, a estas dosis. A dosis menores de trazodona (es decir, 25-150 mg), no satura el transportador de serotonina (icono de la derecha); sin embargo, conserva acciones antagonistas en los receptores 5HT, α, y H, con la correspondiente eficacia para el insomnio.

Trazodona IR vs. XR administrada una vez por noche

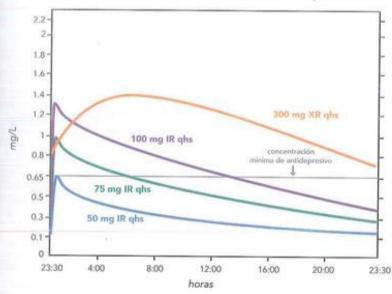


Figura 7-47 Trazodona IR frente a XR administrado una vez por noche. Aquí se muestran estimaciones en estado estable de los niveles de trazodona en plasma de la dosis hipnótica de 50, 75 o 100 mg una vez por noche de la formulación de liberación inmediata (IR). Las concentraciones máximas del fármaco se alcanzan rápidamente con una caída igualmente rápida durante la noche. Los niveles mínimos estimados para una acción antidepresiva de la trazodona se alcanzan solo de forma transitoria, si es que se alcanzan, con la hipnótica. Por el contrario, 300 mg de trazodona de liberación prolongada (XR) administrados una vez por noche genera niveles plasmáticos que aumentan lentamente y nunca caen por debajo de las concentraciones antidepresivas mínimas. Los niveles máximos de trazodona XR a 300 mg son aproximadamente los mismos que los niveles máximos de trazodona IR a 100 mg.

Vortioxetina

La vortioxetina es un fármaco aprobado para el tratamiento de la depresión unipolar y que provoca la inhibición de la TSER, además de tener acciones antagonistas en los receptores 5HT, y 5HT, con acciones agonistas en los receptores 5HT, y débil agonismo parcial en los receptores 5HT, p (Figura 7-49). Esta combinación única de acciones farmacológicas conduce a la liberación de muchos neurotransmisores diferentes, como se explicará aquí, y estas acciones conducen hipotéticamente a efectos antidepresivos en la depresión unipolar, que se caracterizan por una fuerte

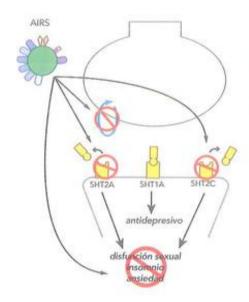
acción procognitiva, especialmente por la mejora de la velocidad de procesamiento. La importancia de los síntomas cognitivos en la depresión unipolar se discute en el Capítulo 6 como posible consecuencia clínica de la pérdida de factores neurotróficos, sinapsis y neuronas (Figuras 6-27 a 6-31).

¿Qué es la velocidad de procesamiento cognitivo y cuál podría ser el mecanismo por el que la vortioxetina la mejora más que otros antidepresivos? La "cognición" no es una función cerebral única y simple, como la "disfunción cognitiva" no es un síntoma único y simple. El deterioro cognitivo que puede medirse como parte

Acción de los ISRS

SHT2A SHT1A SHT2C antidepresivo disfunción sexual insomnio ansiedad

Acción de los AIRS en las sinapsis 5HT



del perfil de síntomas de un trastorno psiquiátrico, y que puede ser objetivo para mejorar con el tratamiento farmacológico, es el tipo de cognición más relevante para la psicofarmacología. Las deficiencias intelectuales medidas por el coeficiente intelectual no son especialmente susceptibles de mejorar con un tratamiento farmacológico y, salvo en el caso de la esquizofrenia, no están generalmente asociadas a los trastornos psiquiátricos tratados en psicofarmacología. Por otra parte, los "problemas de concentración" y "dificultad para prestar atención" se observan en muchos trastornos psiquiátricos y son tratables en una serie de enfermedades, como los trastornos del humor (Capítulo 6), los trastornos de ansiedad (Capítulo 8), la esquizofrenia y los trastornos psicóticos (Capítulo 4), el TDAH (Capítulo 11), los trastornos del sueño (Capítulo 10) y otros. Tales síntomas cognitivos son un gran ejemplo de un campo de psicopatología lindante con muchísimos trastornos psiquiátricos y que implica que los mismos circuitos y redes neuronales se ven afectados en todos estos trastornos. También implica que los mismos tratamientos pueden

funcionar para mejorar la cognición en todos estos trastornos. Las "dificultades de memoria" son el distintivo de la demencia y se analizan en el Capítulo 12. Las "dificultades de memoria" en los trastornos del humor se analizan en el Capítulo 6 y pueden ser un componente de la depresión crónica y del TEPT, cuando se produce pérdida de sinapsis y neuronas en un nodo importante de la red neuronal de la memoria, a saber, el hipocampo. Si la pérdida temprana de factores neurotróficos en los trastornos del humor causa hipotéticamente una pérdida potencialmente reversible de sinapsis, es importante tratar los síntomas cognitivos de la depresión poco después de que aparezcan, para que los tratamientos eficaces para la depresión puedan desencadenar la liberación de factores de crecimiento y restaurar la sinaptogénesis (Figuras 6-27 a 6-31), antes de que las neuronas se pierdan y los cambios sean irreversibles. Por tanto, reconocer y tratar los síntomas cognitivos es cada vez más importante a medida que surgen nuevos tratamientos.

Pero, ¿cómo podemos reconocer y controlar los síntomas cognitivos en psicofarmacología? Una forma

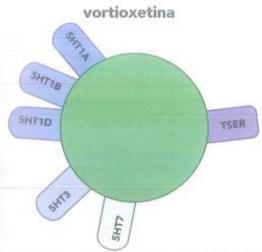


Figura 7-49 Vortioxetina. La vortioxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y también tiene acciones en varios receptores de serotonina incluyendo 5HT_{1A}, 5HT₁₀, 5HT₁₀, 5HT₃ y 5HT₂.

simple aunque un tanto peculiar de categorizar la disfunción cognitiva y de entender el papel de la mejora de los campos concretos de la cognición aplicables a la psicofarmacología se ilustra en la Figura 7-50 como los "Los cuatro magníficos" de la cognición. ¿Recuerdan a los cuatro Beatles? Cada músico puede representar uno de los Cuatro componentes de la cognición. John, posiblemente el líder, quería toda la atención, por lo que representa la "atención" a la que algunos también se refieren como concentración. Paul, quizás el cerebro de la banda y el autor de muchas de las canciones, es la "función ejecutiva", también llamada "resolución de problemas". El silencioso portador de la cultura del grupo, George, representa la memoria, de la cual hay muchos tipos: a corto plazo, a largo plazo, verbal, y más. Y por último, el baterista, Ringo, representa la velocidad de procesamiento, o el ritmo. Podemos imaginar que si cualquiera de estos cuatro componentes está desincronizado con los otros tres, la música sería un desastre. Cada uno de los Cuatro puede verse potencialmente comprometido en los trastornos psiquiátricos. Resulta que para la depresión, una prueba que mide un poco de todas estas dimensiones de la cognición, pero podría decirse que la más prominentemente es la velocidad de procesamiento, es el DSST (prueba de sustitución de símbolos digitales). Cuando la velocidad de procesamiento se ralentiza, al igual que el batería que pierde el ritmo, el funcionamiento cognitivo general también puede parecer un desastre para el paciente deprimido, retrasado en su rendimiento cognitivo, con el esfuerzo mental convertido en algo agotador y una productividad del trabajo que se reduce enormemente, lo cual provoca una gran frustración.

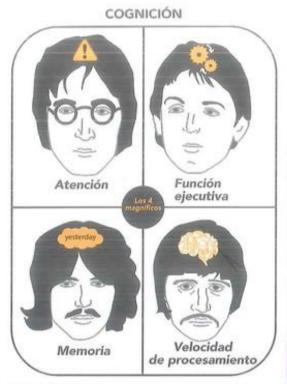


Figura 7-50 Los "Cuatro magnificos" de la cognición. La cognición no es una función cerebral única y simple. Más bien, hay cuatro grandes ámbitos cognitivos, representados aquí por los cuatro miembros de los Beatles: atención o concentración (John), función ejecutiva o función ejecutiva o resolución de problemas (Paul), memoria (George) y velocidad de procesamiento (Ringo). Los cuatro ámbitos trabajan conjuntamente para que la cognición rinda al máximo; si alguno de estos ámbitos no funciona, puede producirse un deterioro cognitivo.

Este sencillo y rápido DSST puede ser útil para calibrar el deterioro objetivo del rendimiento cognitivo de los pacientes con problemas cognitivos subjetivos, y en el seguimiento de su mejora con el tratamiento. Vortioxetina mejora la cognición mejor que otros antidepresivos en la depresión mayor unipolar, como lo demuestra el rendimiento en la prueba DSST que mide la velocidad de procesamiento. ¿Cómo funciona la vortioxetina como antidepresivo y específicamente cómo ejerce sus efectos pro-cognitivos superiores cognitivos?

Inhibición del TSER y agonismo del 5HT,

Para empezar, vortioxetina es un inhibidor del TSER y un agonista del 5HT_{1A}, por lo que combina las acciones ya comentadas para los ISRS (Figuras 7-10 a 7-15) y para la combinación de inhibición del TSER con agonistas del 5HT_{1A} (véase el Capítulo 5 y las Figuras 7-23 a 7-27). Estos mecanismos por sí solos son suficientes para la acción antidepresiva, ya que elevan los niveles de serotonina (inhibición de la TSER) y el neurotransmisor

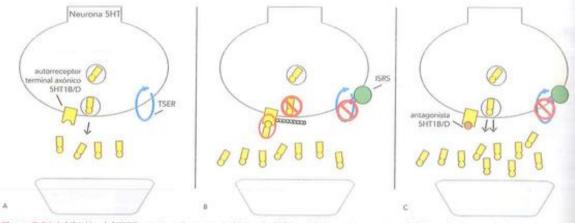


Figura 7-51 Inhibición del TSER y antagonismo presináptico de 5HT₁₈₀₀. (A) Los autorreceptores 5HT₁₈₀₀ y los transportadores de serotonina (TSER) están presentes en el terminal axónico de una neurona serotoninárgica (5HT). (B) Cuando se inhibe el TSER, aumenta la disponibilidad sináptica de serotonina. Sin embargo, la unión de la serotonina al receptor 5HT₁₈₀₀ impide que se siga liberando serotonina. (C) Cuando se bloquean tanto los TSER como los receptores 5HT₁₈₀₀, el aumento de la serotonina sináptica a través de la inhibición del TSER se combina con la liberación continua de serotonina a través del antagonismo de los 5HT₁₈₀₀, aumentando aún más la disponibilidad de serotonina en la sinapsis.

procognitivo dopamina, acetilcolina y noradrenalina (agonismo 5HT_{LA}) (véase también explicación en el Capítulo 4, Figura 4-44).

Inhibición del TSER y antagonismo presináptico de la 5HT1B/D

Una acción adicional del receptor que teóricamente aumenta los niveles de serotonina aún más que la inhibición de la TSER es la inhibición del autorreceptor presináptico 5HT_{18/D} (Figura 7-51). Es decir, cuando se inhibe el TSER, la cantidad de serotonina sináptica que se acumula es reducida porque la acumulación de serotonina estimula los autorreceptores 5HT_{18/D} presinápticos, y esto desactiva la liberación de serotonina (compárese la Figura 7-51A y B). Sin embargo, cuando los autorreceptores presinápticos 5HT_{18/D} se inhiben simultáneamente, no se produce el feedback de la liberación de serotonina, por lo que la liberación de serotonina aumenta aún más (Figura 7-51C).

Agonismo/antagonismo parcial de 5HT1B en heterorreceptores

Otro mecanismo putativo de las acciones antidepresivas y procognitivas de la vortioxetina es el antagonismo/ agonismo parcial en los receptores 5HT_{IB} situados en las terminales nerviosas presinápticas de acetilcolina, dopamina, histamina y noradrenalina en la corteza prefrontal. Estos receptores se analizaron anteriormente en el Capítulo 4 y se ilustran en la Figura 4-45, que muestra cómo la serotonina que actúa en estos receptores inhibe la liberación de acetilcolina, histamina, dopamina y noradrenalina. Estos receptores se muestran de nuevo en la Figura 7-52A y cuando son bloqueados por un agonista/antagonista parcial del 5HT_{IB} esto aumenta la

liberación de los neurotransmisores antidepresivos y procognitivos dopamina, noradrenalina, histamina y acetilcolina (Figura 7-52B).

Inhibición del TSER y antagonismo de 5HT,

Otro mecanismo por el que los antagonistas de 5HT₃ potencian la liberación de los neurotransmisores procognitivos acetilcolina, dopamina y noradrenalina se ilustra en la explicación anterior sobre el antagonismo 5HT3 (Figura 7-43) y es una de las más potentes de las diversas acciones farmacológicas de vortioxetina.

Inhibición del TSER y antagonismo de 5HT,

La serotonina inhibe su propia liberación mediante acciones en los receptores 5HT, (compárense las Figuras 7-53A y 7-53B). Por lo tanto, el antagonismo en los receptores 5HT, aumenta la liberación de serotonina, especialmente en presencia de la inhibición de la TSER (Figura 7-53C). El bloqueo de los receptores 5HT, en las neuronas GABA del rafe cerebral impide la inhibición de la liberación de serotonina por el GABA, especialmente en presencia de la inhibición del TSER, y conduce en cambio a un aumento de la serotonina (Figura 7-53C).

Los receptores 5HT, también regulan la liberación de glutamato en la corteza prefrontal (Figura 7-54A). El bloqueo de estos receptores 5HT, en las interneuronas GABA aumenta la liberación de glutamato y de los neurotransmisores de monoamina (compárese las Figuras 7-54A y 7-54B), lo que puede tener acciones tanto antidepresivas como procognitivas. De hecho, en animales de experimentación los antagonistas selectivos de 5HT, tienen acciones antidepresivas. Asimismo, numerosos agentes con antagonismo 5HT,

Regulación de los heterorreceptores 5HT1B de NA, DA, HA, y ACh en la corteza prefrontal

Liberación de neurotransmisores inicial

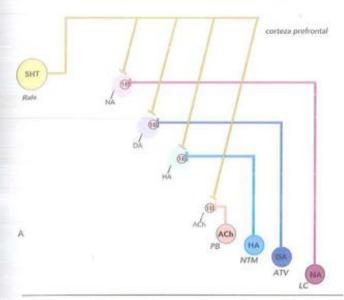
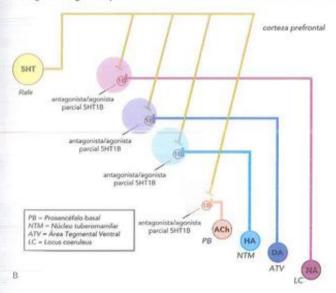


Figura 7-52. Los heterorreceptores SHT₁₈ regulan la liberación de neurotransmisores. (A) Los receptores SHT₁₈ en los terminales nerviosos de noradrenalina (NA), dopamina (DA), acetilcolina (ACh) e histamina (HA) pueden teóricamente regular la liberación de estos neurotransmisores. La serotonina (SHT) que actúa en estos receptores sería inhibidora.
(B) El antagonismo o agonismo parcial de los heterorreceptores SHT₁₈ en las neuronas ACh, HA, DA y NA impediría que la serotonina ejerza sus efectos inhibitorios, aumentando así la liberación de estos neurotransmisores.

El antagonista/agonista parcial de 5HT1B aumenta la liberación de neurotransmisores



son fármacos eficaces para la depresión y posiblemente para mejorar la cognición, incluyendo no sólo la vortioxetina, sino también la trazodona (Figuras 7-44 y 7-45), quetiapina, brexpiprazol, aripiprazol y lurasidona (véase el Capítulo 5 y la Figura 5-39).

En conjunto, el mecanismo de acción farmacológico de la vortioxetina es multimodal, con numerosos mecanismos sinérgicos que no sólo conducen a la liberación y potenciación de serotonina (es decir a través del bloqueo del TSER, 5HT_{TROP} presináptico y 5HT₂), sino que también conduce a la liberación de

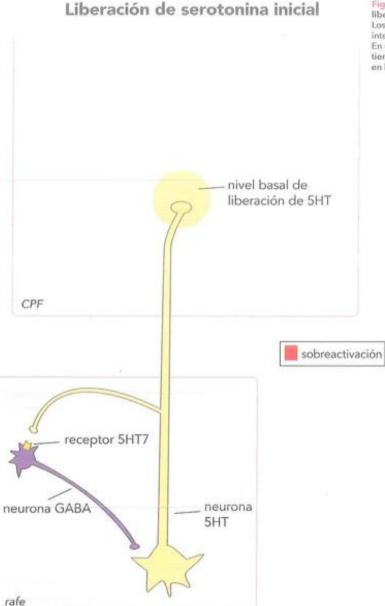


Figura 7-53A Los receptores SHT, regulan la liberación de serotonina, parte 1. Los receptores SHT, se localizan en las interneuronas GABA en el núcleo del rafe. En el nivel basal, cuando estos receptores no tienen ninguna unión, la serotonina se libera en la corteza prefrontal.

otros cuatro neurotransmisores antidepresivos y procognitivos, como la dopamina, la noradrenalina, la acetilcolina y la histamina (a través de agonismo 5HT_{1A}, agonismo parcial/antagonismo del heterorreceptor 5HT_{1B} y antagonismo 5HT₃). Esta combinación única de mecanismos puede explicar las acciones acción procognitivas únicas de vortioxetina en la depresión mayor unipolar.

Esteroides neuroactivos

Otro tratamiento del humor de inicio rápido es el esteroide neuroactivo brexanolona, una formulación intravenosa a base de ciclodextrina del esteroide neuroactivo natural alopregnanolona (Figura 7-55). Con una administración de 60 horas para la depresión posparto, la brexanolona tiene un efecto antidepresivo rápido y mantenido. Como se menciona brevemente en

5HT7 inhibe la liberación de serotonina

Figura 7-53B. Los receptores 5HT, regulan la liberación de serotonina, parte 2. Cuando la serotonina se une a los receptores 5HT, en las interneuronas GABA del núcleo del rafe, se estimula la liberación de GABA. El GABA, a su vez, inhibe la liberación de serotonina en la corteza prefrontal.



neurona

5HT

La estimulación de los receptores 5HT7 en el rafe reduce la liberación de serotonina

el Capítulo 6, las mujeres embarazadas tienen niveles elevados de alopregnanolona natural circulantes y probablemente en el cerebro. Tras el nacimiento del bebé, se produce un descenso precipitado en los niveles circulantes y presumiblemente cerebrales de esteroides neuroactivos, lo que hipotéticamente desencadena la aparición repentina de un episodio depresivo grave en mujeres vulnerables. La restauración rápida de los niveles de esteroides neuroactivos durante un periodo de 60 horas de infusión intravenosa continua con brexanolona revierte rápidamente la depresión, y la duración de 60 horas de la administración parece proporcionar el tiempo necesario para que las pacientes posparto se adapten a sus

neurona GABA

rafe

niveles más bajos de esteroides neuroactivos sin recaer tras la infusión.

Los esteroides neuroactivos se unen a los receptores GABA, en un sitio alostérico específico llamado sitio del esteroide neuroactivo que potencia la acción inhibidora del GABA en los receptores GABA, (Figura 7-56; véase también la discusión en el Capítulo 6 y las Figuras 6-20 y 6-21). Los esteroides neuroactivos se dirigen a los receptores GABA, sensibles a las benzodiazepinas, al igual que las benzodiazepinas (Figura 7-56A) pero también a los receptores GABA, insensibles a las benzodiazepinas, a diferencia de las benzodiazepinas (Figura 7-56B).

El antagonista 5HT7 aumenta la liberación de serotonina

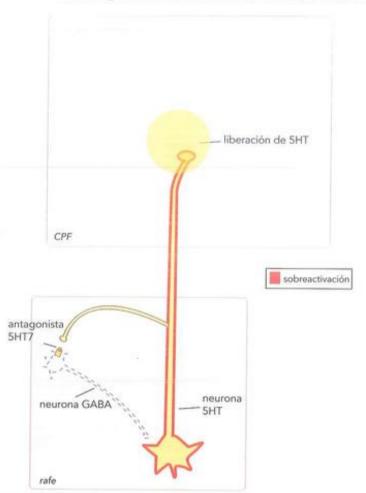


Figura 7-53C Los receptores 5HT, regulan la liberación de serotonina, parte 3. El antagonismo de los receptores 5HT, en las interneuronas GABA del núcleo del rafe desactiva la liberación de GABA. Esto evita la inhibición de la liberación de serotonina por el GABA, aumentando así la serotonina en la corteza prefrontal.

Algunos anestésicos generales (por ejemplo, propofol, etomidato, alfaxolona, alfadalona) también se unen a los mismos sitios que los esteroides neuroactivos, pero se dosifican mucho más alto. Dado que las benzodiacepinas no tienen acción antidepresiva, se cree que el principal mecanismo de acción antidepresiva de los esteroides neuroactivos es la acción sobre los receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas (Figura 7-56B).

Los receptores GABA, insensibles a las benzodiazepinas son extrasinápticos y median la inhibición tónica (ver explicación en el Capítulo 6 y la Figura 6-20). La forma en que activan sus sitios alostéricos de esteroides neuroactivos da lugar a un tratamiento rápido y posiblemente duradero de la depresión mayor es desconocida. Se han encontrado indicios de por qué la potenciación de la acción del GABA puede ser eficaz para una nueva estrategia

para el tratamiento de la depresión se desprende de la observación de que los niveles de GABA se reducen en el plasma, el líquido cefalorraquídeo y el cerebro de los pacientes deprimidos; las interneuronas GABA se encuentran reducidas en los cerebros de los pacientes deprimidos; y los niveles de ARNm de las subunidades específicas de los receptores GABA, que codifican los subtipos de receptores GABA, insensibles a las benzodiacepinas también son deficientes en los cerebros de los pacientes deprimidos que murieron por suicidio. Quizá los esteroides neuroactivos compensen estos defectos relacionados con el GABA y así es como median sus acciones antidepresivas de inicio rápido.

El SAGE-217 (Figura 7-57) es un análogo sintético de la alopregnanolona que se está probando clínicamente como antidepresivo de inicio rápido para el trastorno depresivo mayor, con resultados preliminares prometedores.

Liberación de glutamato en el nivel basal

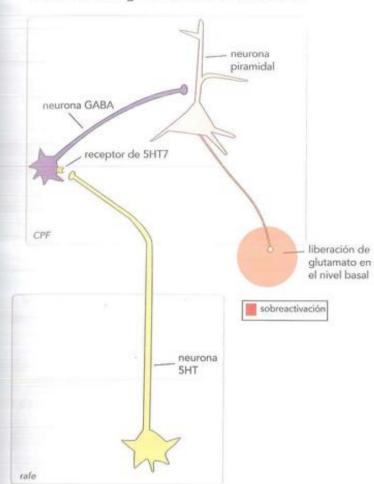


Figura 7-54A. Los receptores SHT, regulan la liberación de glutamato, parte 1. Los receptores SHT, se localizan en las interneuronas GABA en la corteza prefrontal, que a su vez hacen sinapsis con las neuronas de glutamato. En el nivel basal, cuando estos receptores no están unidos, se libera glutamato.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO EN DEPRESIÓN UNIPOLAR

Elección del tratamiento para la resistencia al tratamiento en depresión a partir de pruebas genéticas

Las pruebas genéticas tienen el potencial de ayudar a la selección de un tratamiento farmacológico psicotrópico para la depresión, especialmente cuando varios tratamientos de primera línea no han funcionado o no han sido tolerados. El genotipado ya ha entrado en otras especialidades de la medicina, y está a punto de entrar en la de salud mental. En un futuro no muy lejano, los expertos prevén que la mayoría de los pacientes tendrán su genoma completo como parte de su historia clínica electrónica permanente. Mientras tanto, es posible

obtener de diversos laboratorios las variantes genéticas de una serie de genes que regulan el metabolismo de los medicamentos (genes farmacocinéticos) y que hipotéticamente regulan la eficacia y los efectos secundarios de los fármacos en la depresión (genes farmacodinámicos). Por ejemplo, varias formas genéticas de numerosos enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450 (CYP450) pueden obtenerse para predecir niveles altos o bajos farmacológicos y por tanto, la falta de eficacia (niveles bajos farmacológicos) o los efectos secundarios (niveles altos farmacológicos). Estos resultados también pueden combinarse con el fenotipado, es decir, con la obtención del nivel plasmático de los fármacos. Los genotipos del CYP450 y los niveles plasmáticos reales de los fármacos pueden ayudar a explicar los efectos secundarios y la falta de efectos terapéuticos en algunos pacientes.

El antagonista 5HT7 aumenta la liberación de glutamato Figura 7-548 Los receptores 5HT, regulan la liberación de glutamato,

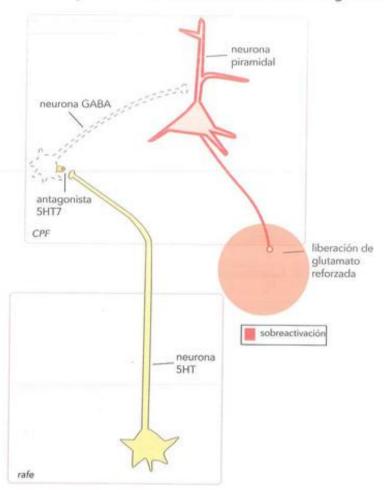


Figura 7-54B. Los receptores SHT, regulan la liberación de glutamato, parte 2. El antagonismo de los receptores SHT, en las interneuronas GABA en la corteza prefrontal desactiva la liberación de GABA. Esto impide la inhibición de la liberación de glutamato por GABA, lo que aumenta la liberación de glutamato posteriormente.

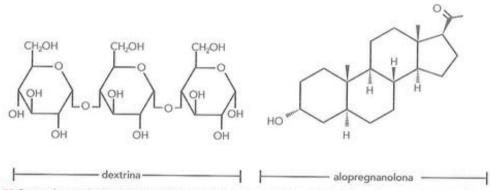


Figura 7-55 Brexanolona. La brexanolona es una formulación intravenosa a base de ciclodextrina del esteroide neuroactivo natural alopregnanolona.

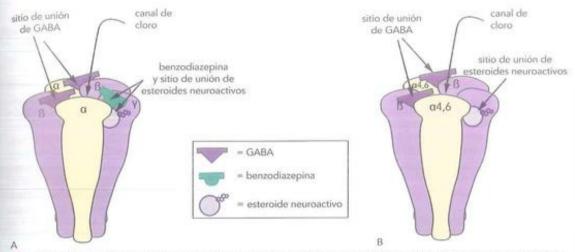


Figura 7-56 Sitio de unión de esteroides neuroactivos en las neuronas GABA, Los esteroides neuroactivos se unen a los receptores GABA, en un sitio alostérico específico llamado sitio de esteroides neuroactivos para potenciar la acción inhibidora del GABA en estos receptores. Los esteroides neuroactivos se unen tanto a los receptores sensibles a las benzodiazepinas (A) como a los receptores GABA, insensibles a las benzodiazepinas (B).

Esteroide neuroactivo

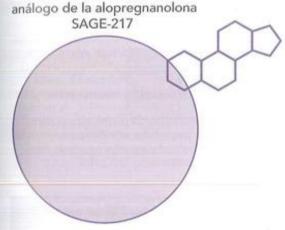


Figura 7-57 SAGE-217. El SAGE-217 es un análogo sintético de la alopregnanolona que se está probando clínicamente como antidepresivo de inicio rápido para el trastorno depresivo mayor.

Las respuestas al tratamiento no son un fenómeno de "todo o nada", y los marcadores genéticos en psicofarmacología, explicarán con toda probabilidad una mayor o menor posibilidad de respuesta, la falta de respuesta o los efectos secundarios, pero no indicarán al clínico con certeza qué fármaco debe prescribir para garantizar una respuesta clínica o evitar un efecto secundario. Hasta ahora, y en el futuro previsible en la práctica de la psicofarmacología, la información obtenida de la farmacogenómica probablemente dirá si el paciente está "predispuesto" a responder, o si tolerará o no, y,

junto con la respuesta al tratamiento anterior, ayudará al clínico a hacer una recomendación de tratamiento futuro que tenga una mayor probabilidad de éxito aunque no garantice su eficacia y tolerancia. Algunos llaman a este proceso "peso de la evidencia" y otros "equilibrio", en el que la información genética enriquecerá la decisión de prescripción, pero no necesariamente dictará una única opción convincente. Las pruebas genéticas hacen que el prescriptor pueda reflexionar y desarrollar hipótesis factibles basadas en la neurobiología para las siguientes opciones de tratamiento, en lugar de una mera selección aleatoria entre los tratamientos que aún no se han intentado.

Estrategias de refuerzo para la depresión unipolar

Como se ha comentado anteriormente y se ilustra en las Figuras 7-4 y 7-6, hay rendimientos decrecientes de la eficacia para la depresión unipolar cuantos más fármacos para la depresión se prueben. Esto ha llevado al uso temprano de combinaciones de antidepresivos para los pacientes que no responden bien a un solo agente, en un intento de sumar mecanismos sinérgicos que puedan ayudar al paciente a alcanzar la remisión.

Antagonistas/agonistas parciales de serotonina/ dopamina como agentes de potenciación para la depresión unipolar resistente al tratamiento

Los agentes bloqueadores de serotonina/dopamina desarrollados originalmente para la psicosis son ahora algunos de los tratamientos complementarios a los ISRS/IRSN en pacientes con depresión unipolar que no responden adecuadamente a uno o más de los ensayos de los diversos agentes monoaminérgicos de primera línea discutidos hasta ahora en este Capítulo.

Combinación de olanzapina y fluoxetina

Las acciones de antagonismo de los receptores de dopamina 2 (D,) probablemente explican la aprobación de la olanzapina en la esquizofrenia, la manía bipolar y el mantenimiento de la depresión. Las acciones de antagonismo de 5HT2A probablemente contribuyan a la capacidad de la olanzapina para mejorar los síntomas de la depresión (las acciones de los 5HT2A sobre el humor se exponen en el Capítulo 5 y se ilustran en la Figura 5-17C). Sin embargo, el hecho de que la olanzapina funcione mucho mejor para depresión unipolar (o bipolar) cuando se combina con fluoxetina sugiere que no sólo las propiedades de bloqueo de la recaptación de serotonina son un componente del efecto antidepresivo de la terapia combinada de olanzapina y fluoxetina, sino también las acciones como antagonista de 5HT, (Figura 7-38). Tanto la olanzapina como la fluoxetina son antagonistas de $5\mathrm{HT}_{\infty}$ y, en combinación, el antagonismo neto de $5\mathrm{HT}_{\infty}$ es mayor que con cualquiera de los dos fármacos por separado. Por lo tanto, esta combinación de olanzapina y fluoxetina para la depresión podría considerarse un potente inhibidor de TSER/5HT ... Aunque es muy eficaz para depresión unipolar resistente al tratamiento (Tabla 7-1), la combinación de olanzapina con fluoxetina a menudo se asocia con un aumento de peso inaceptable y trastornos metabólicos. La combinación olanzapina-fluoxetina también está aprobada para la depresión bipolar y se trata en la sección sobre la depresión bipolar.

Quetiapina

La quetiapina (véase el Capítulo 5 y la Figura 5-45) está aprobada para la esquizofrenia, la manía bipolar aguda

y el mantenimiento bipolar, probablemente debido a su acción como antagonista D., Su eficacia como agente potenciador de los ISRS/IRSN para la depresión está probablemente ligada a las acciones combinadas de quetiapina y su metabolito activo norquetiapina en los receptores 5HT , (Figura 7-38) y en el transportador de noradrenalina (NAT) (Figura 5-34; véase también Capítulo 5 y Figura 5-45). Además, la quetiapina actúa en otros receptores candidatos a la eficacia antidepresiva. incluido como antagonista del 5HT,, (Capítulo 5 y Figura 5-17C), 5HT, (Figura 7-53C) y de los receptores α, (Figura 5-35), así como de los receptores 5HT. (Capítulo 5 y Figura 5-22). Todas estas acciones de los receptores están hipotéticamente asociadas a la eficacia antidepresiva y, sumadas, podrían constituir una sinergia teóricamente potente de mecanismos antidepresivos (Tabla 7-1). Sin embargo, la quetiapina puede provocar una gran sedación un moderado aumento de peso y alteraciones metabólicas debido a sus otras acciones receptoras. La quetiapina también está aprobada para la depresión bipolar y se discute en la sección sobre depresión bipolar.

Aripiprazol

Este agonista parcial D₂/5HT_{1A} (Capítulo 5 y Figura 5-56) está aprobado para la esquizofrenia, la manía bipolar aguda y el mantenimiento bipolar, y es uno de los agentes potenciadores de los ISRS/IRSN más recetados en la depresión mayor unipolar (en EE.UU.) (Tabla 7-1). Es probable que actúe en la esquizofrenia y la manía bipolar como agonista parcial D₂, mientras que su prominente acción de agonista parcial 5HT_{1A} (Capítulo 5 y Figura 5-22) probablemente contribuya a su efecto antidepresivo. Las propiedades secundarias con potencial acción antidepresiva también pueden contribuir, como las acciones antagonistas de D₃, 5HT₂, 5HT_{3C} y α₁₂.

Tabla 7-1 Bloqueadores de serotonina/dopamina para el espectro bipolar

	Evidencia de eficacia en características mixtas	Aprobados por la FDA para la depresión bipolar	Aprobado por la FDA para la manía bipolar	Aprobado por la FDA para el mantenimiento bipolar	Aprobado por la FDA para trastorno depresivo mayor
Aripiprazol			Sí	Sí	Sí (adjunto)
Asenapina	Sí, MMX		Sí	Si	
Brexpiprazol					Sí (adjunto)
Cariprazina	Sí, MMX, DMX	Sí	Sí		
Lurasidona	Sí, DMX*	Sí			
Olanzapina	Sí, MMX	Sí (con fluoxetina)	Sí	Sí	Sí (con fluoxetina)
Quetiapina	Si, MMX	Si	Sí	Sí	Sí (adjunto)
Risperidona			Sí	Sí	
Ziprasidona	Sí, MMX		Si	Sí	

MMX, manía con características mixtas; DMX, depresión con características mixtas. *Depresión unipolar y bipolar. Aripiprazol es generalmente bien tolerado, con poco aumento de peso, pero algunos pacientes experimentan acatisia. Aripiprazol no está aprobado para el tratamiento de la depresión bipolar.

Brexpiprazol

Otro agonista parcial de D./5HT_{1A} (véase el Capítulo 5 y la Figura 5-57) está aprobado para la esquizofrenia y también para el tratamiento complementario de la depresión unipolar (Tabla 7-1). El brexpiprazol no está aprobado para el tratamiento de la depresión bipolar. Como se mencionó anteriormente en la descripción de brexpiprazol para la psicosis en el Capítulo 5, hay indicios de una reducción de la acatisia con brexpiprazol en comparación con aripiprazol, pero esto no se ha probado en ensayos directos. La reducción de la acatisia sería coherente con el perfil de unión del 5HT_{2A} potenciado (Capítulo 5, Figura 5-17B), 5HT_{1A} (Capítulo 5, Figura

5-22A), y α, (Figura 7-58A) de unión de brexpiprazol en comparación con el aripiprazol (compárense las bandas de unión de aripiprazol en la Figura 5-56 y brexpiprazol en la Figura 5-57). Como puede verse en estas figuras, el brexpiprazol también tiene un antagonista α, más potente, un antagonista 5HT, y agonista parcial D, que el aripiprazol. Estas diferencias en los perfiles de unión a los receptores podrían teóricamente contribuir a diferentes mecanismos de acción terapéutica y a los efectos secundarios del brexpiprazol en comparación con el aripiprazol.

Las acciones de los antagonistas alfa-1 se han discutido en el Capítulo 5 y se ilustran en la Figura 5-13B, que muestra cómo el antagonismo α₁, especialmente en el tálamo, podría contribuir a la sedación cuando se combina con el bloqueo simultáneo de los receptores colinérgicos muscarínicos e histamínicos en el sistema de activación reticular, (Capítulo 5, Figuras 5-13A y 5-8). Sin

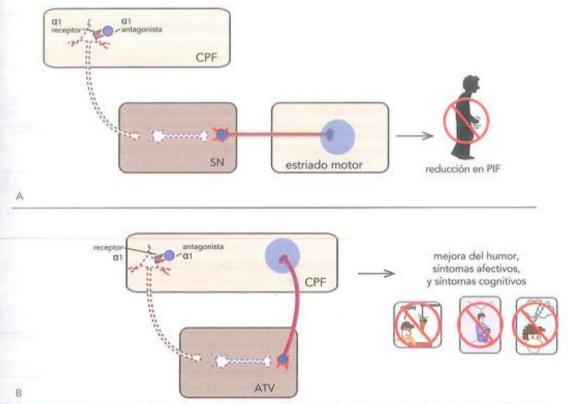


Figura 7-58 Antagonismo alfa-1 y liberación de dopamina en vías posteriores. El antagonismo alfa-1 puede modular la liberación de dopamina a través de dos vías clave. (A) El antagonismo alfa-1 disminuye la producción glutamatérgica en la substantia nigra (SN), lo que conduce a la reducción de la actividad de la interneurona GABA y, por lo tanto, a la desinhibición de la via dopaminérgica nigroestriada. El aumento de la liberación de dopamina en el estriado motor puede reducir los efectos secundarios motores causados por el antagonismo D_x. (B) El antagonismo alfa-1 reduce la producción glutamatérgica en el área tegmental ventral (ATV), lo que conduce a una menor actividad de la interneurona GABA y, por tanto, la desinhibición de la vía dopaminérgica mesocortical. El aumento de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal (CPF) puede mejorar el humor y reducir los síntomas afectivos y cognitivos.

embargo, particularmente sin antagonismo muscarinico e histamínico simultáneo, la acción del antagonista α_1 en la corteza prefrontal también podría contribuir tanto a la reducción de los efectos secundarios motores como a los conocidos efectos antidepresivos con antagonistas α_1 potentes, en particular los que combinan propiedades antagonistas de 5HT $_{2a}$ simultáneas. Las acciones antagonistas alfa-1 del brexpiprazol también podrían contribuir a su eficacia para la agitación en la enfermedad de Alzheimer y en el TEPT (como complemento de la sertralina).

¿Cómo ocurre esto y qué circuitos regulan la acción de los antagonistas oz.? La respuesta es que el lector ya está familiarizado con los circuitos que explican las acciones de los antagonistas a,, ya que se trata de los mismos circuitos tratados para los receptores 5HT, e ilustrados en el Capítulo 5 en las Figuras 5-16 y 5-17. Ahora se sabe que los receptores cx, (ilustrados aquí en la Figura 7-58) están localizados en las mismas neuronas piramidales que los receptores 5HT₂₄ (explicados en el Capítulo 5 e ilustrados en las Figuras 5-16 y 5-17). Dado que tanto los receptores ot, como los receptores 5HT. son excitatorios y postsinápticos, la noradrenalina y la serotonina, actuando conjuntamente, ejercen un mayor control excitatorio de la función de la corteza prefrontal mediante su acción simultánea que cualquiera de los dos neurotransmisores actuando solo.

Además, se espera que las acciones de un antagonista α, tengan los mismos efectos funcionales que las de un antagonista 5HT,,, ya que las dos acciones actúan juntas para tener un control inhibitorio más potente de la producción de la corteza prefrontal que el bloqueo de cualquiera de los receptores solo. La Figura 7-58A muestra los receptores α, en aquellas neuronas piramidales específicas que se proyectan a la substantia nigra (las mismas neuronas piramidales y circuitos que se muestran en el Capítulo 5, Figura 5-17B). Cuando esta neurona glutamatérgica es inhibida por un antagonista α,, su inervación de la substantia nigra reduce el tono de GABA en ella, lo que permite la desinhibición de la liberación de dopamina en el estriado motor y la reducción del parkinsonismo inducido por fármacos (Figura 7-58A; tal como se muestra en el Capítulo 5 y en la Figura 5-17B). Por lo tanto, el parkinsonismo inducido por fármacos causado por bloqueadores D, será reducido al máximo por aquellos bloqueadores D, que tienen tanto acciones antagonistas 5HT2A como α.. De hecho, la menor frecuencia y gravedad del parkinsonismo inducido por fármacos producido por los bloqueadores de la dopamina es para aquellos que también tienen acciones antagonistas a, y 5HT, robustas, a saber, brexpiprazol, quetiapina, clozapina e iloperidona.

La sinergia del antagonismo α, con el antagonismo 5HT_{2A} teóricamente también puede potenciar la acción antidepresiva, esta vez en el circuito de neuronas

piramidales que inervan las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que se proyectan a la corteza prefrontal (Figura 7-58B y Capítulo 5, Figura 5-17C). Esto significa que los antagonistas α, tendrían. teóricamente el mismo efecto que los antagonistas 5HT, en este circuito, y los dos trabajando juntos ejercerían un control más potente de la corteza prefrontal y sus proyecciones descendentes, para facilitar la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y provocar una acción antidepresiva. De hecho, esta sinergia es probable que sea un componente importante del mecanismo de acción antidepresiva para aquellos agentes que son tanto antagonistas α, como 5HT,,, como brexpiprazol, quetiapina y trazodona. El aumento de la liberación de dopamina en la corteza prefrontal por bloqueo simultáneo de α, y 5HT,, puede teóricamente contribuir también a mejorar el control "descendente" de la agitación en la enfermedad de Alzheimer y los sintomas del TEPT, que se observan en los estudios en curso sobre el brexpiprazol.

Cariprazina

Cariprazina (Capítulo 5 y Figura 5-58) es un agonista parcial $D_y/D_z/5HT_{1A}$ así como un antagonista $5HT_{2A}/\alpha_z/\alpha_z$, aprobado para el tratamiento de la manía bipolar aguda y la depresión bipolar; también se ha demostrado su eficacia como complemento de los ISRS/IRSN en la depresión unipolar (Tabla 7-1). El mecanismo de acción antidepresiva de cariprazina se analiza más adelante en la sección sobre el tratamiento de la depresión bipolar.

Ketamina

Se ha observado que la infusión intravenosa de dosis subanestésicas de ketamina podía mejorar rápidamente la depresión en pacientes que no responden adecuadamente a los fármacos dirigidos a las monoaminas, lo que ha supuesto una revolución en el tratamiento de la depresión. La ketamina es un anestésico aprobado, pero se utiliza fuera de ficha para la depresión resistente al tratamiento. Mientras que los bloqueadores de serotonina/dopamina tienden a usarse después de uno o dos fracasos de un ISRS/IRSN, la ketamina tiende a administrarse a pacientes con múltiples fracasos con diversos fármacos para la depresión. La ketamina intravenosa es una mezcla racémica de R- y S-ketamina, cada una con propiedades de unión superpuestas en el subtipo NMDA del receptor de glutamato, su supuesto mecanismo de acción antidepresiva, y en el receptor σ, (Figura 7-59). Se han propuesto acciones en otros sitios, incluyendo μ-opioides y otros neurotransmisores, pero se discute especialmente la posibilidad de que las acciones antidepresivas de la ketamina puedan estar vinculadas de algún modo a los μ-opioides así como a la acción NMDA. Por lo tanto, existe un debate sobre cómo la ketamina ejerce sus efectos antidepresivos de inicio rápido, pero el antagonismo del NMDA -específicamente en el canal



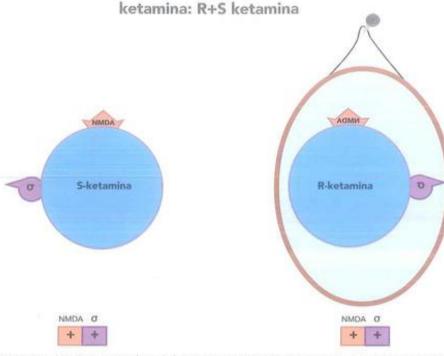


Figura 7-59 Ketamina. La ketamina se utiliza fuera de ficha y está siendo estudiada por su potencial utilidad terapéutica en la depresión resistente al resistente al tratamiento. La ketamina es un antagonista de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), con acciones débiles adicionales en los receptores σ₁, el transportador de noradrenalina (NAT), los receptores μ-opioides y el transportador de serotonina (TSER). La ketamina consta de dos enantiómeros, R y S.

abierto de fenciclidina (FCP) (véase la explicación en el Capítulo 4 y Figura 4-30) - es el principal objetivo hipotético para explicar los efectos antidepresivos de la ketamina. Lo que es único en las infusiones de ketamina es el inicio rápido y casi inmediato de los efectos antidepresivos, a veces acompañados de efectos antisuicidas específicos, en pacientes que parecen tener depresiones "no monoaminérgicas", una vez que han fracasado numerosos antidepresivos estándar dirigidos a las monoaminas. Desafortunadamente, los efectos antidepresivos de la ketamina no suelen ser duraderos, sino que generalmente se desvanecen en unos pocos días. En algunos casos, los efectos antidepresivos pueden volver a desencadenarse con infusiones repetidas a lo largo del tiempo, o ser potenciados por tratamientos antidepresivos monoaminérgicos después de las infusiones.

Lo más interesante quizá sea la posibilidad de que la ketamina cause una mejora inmediata de la plasticidad neuronal conforme su mecanismo mejora inmediatamente la depresión. La pérdida de factores neurotróficos en la depresión se discute en el Capítulo 6 y se ilustra en las Figuras 6-27 a 6-33. Recordemos que la hipótesis neurotrófica de la depresión y la respuesta a los antidepresivos se basa en la evidencia de que

las deficiencias en los factores neurotróficos como el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y posiblemente otros factores de crecimiento como el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) se producen con el estrés crónico y la depresión mayor y que cuando los fármacos monoaminérgicos para la depresión son eficaces, restauran estos factores de crecimiento, pero con un retraso de semanas después de la administración del fármaco. Por otro lado, cuando los fármacos monoaminérgicos para la depresión no son eficaces, se supone que, por razones desconocidas, las monoaminas no pueden restaurar los factores de crecimiento necesarios. La pérdida de BDNF y VEGF está vinculada a la atrofia neuronal en regiones cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo en modelos de estrés crónico en animales, así como en el trastorno depresivo mayor unipolar. También se cree que el estrés crónico y la depresión disminuyen los receptores de BDNF y VEGF, a saber TRKB (tirosina quinasa 2) y FLK1 (hígado fetal quinasa 1), respectivamente. La ketamina aumenta ambos factores de crecimiento.

Entonces, ¿cómo induce la ketamina su rápida respuesta antidepresiva y la rápida reversión de la atrofia sináptica en la depresión? Se cree que esto ocurre

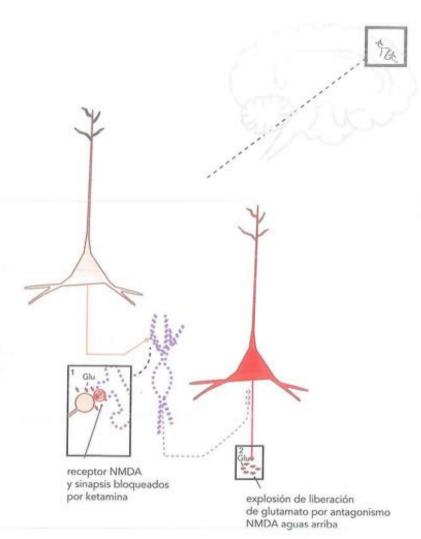


Figura 7-60 Mecanismo de acción de la ketamina. Aqui se muestran dos neuronas piramidales glutamatérgicas corticales y una interneurona GABAérgica. (1) Si un receptor N-metil. D-aspartato (NMDA) de la interneurona GABAérgica es bloqueado por la ketamina, se impiden las acciones excitadoras del glutamato (Glu) en esa zona. Así, la neurona GABA queda inactivada y no produce liberación GABA (indicado mediante el borde punteado de la neurona). (2) La unión GABA en la segunda neurona piramidal glutamatérgica cortical normalmente inhibe la liberación de glutamato: así la ausencia de GABA ahí significa que la neurona está desinhibida y se aumenta la liberación de glutamato.

porque la ketamina provoca una explosión inmediata de liberación de glutamato después de bloquear los receptores NMDA (Capítulo 4 y Figura 4-33; véase también Figura 7-60). Las acciones de la ketamina en los receptores NMDA no son diferentes a las que se hipotetiza que ocurren debido a las anomalías del neurodesarrollo en las sinapsis NMDA en la esquizofrenia (también explicado en el Capítulo 4 e ilustrado en las Figuras 4-29B y 4-31 a 4-33). Esto no es sorprendente dado que la ketamina puede producir un síndrome similar a la esquizofrenia en humanos especialmente en dosis altas y en la administración aguda del fármaco (Figura 4-33), Sin embargo, cuando se infunde a lo largo del tiempo y a dosis subanestésicas en el estudio de pacientes deprimidos, la ketamina no induce psicosis, pero se cree que produce una liberación subsiguiente de glutamato (Figura 7-60). El glutamato que se libera en esta explosión estimula

los receptores AMPA mientras la ketamina bloquea los receptores NMDA (Figuras 7-61 y 7-62). Una hipótesis de por qué la ketamina tiene acciones antidepresivas propone que esta estimulación de los receptores AMPA activa primero la cascada de transducción de señal ERK, AKT (Figuras 7-61A).

Esto desencadena la vía mTOR (objetivo mamilar de rapamicina) (Figuras 7-61) y que provoca la expresión de proteínas sinápticas, lo que lleva a un aumento de la densidad de espinas dendríticas (Figuras 7-61B). La proliferación de espinas dendríticas, que indica una nueva sinaptogénesis, puede observarse entre minutos y horas después de la administración de ketamina en los animales. Hipotéticamente, es este aumento de las espinas dendríticas y la sinaptogénesis lo que causa el efecto antidepresivo de inicio rápido. Otra hipótesis de por qué la ketamina tiene acciones antidepresivas propone que la

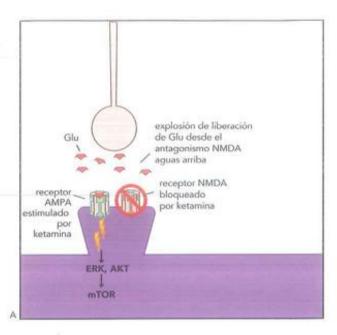
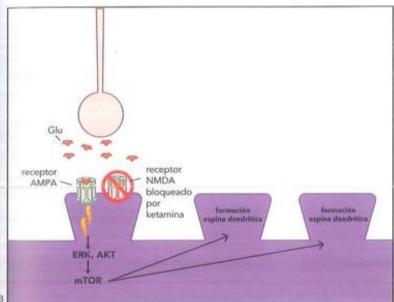


Figura 7-61 Ketamina, receptores AMPA y mTOR. La actividad glutamatérgica modula en gran medida la potenciación sináptica; esto se hace especificamente a través de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido a-amino-3hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico). La ketamina es un antagonista del receptor NMDA; sin embargo, sus rápidos efectos antidepresivo también pueden estar relacionados con efectos indirectos sobre la señalización del receptor AMPA y la via del objetivo de rapamicina en mamiferos (mTOR), (A) Puede ser que el bloqueo del receptor NMDA dé lugar a una rápida activación de las vías de señalización AMPA y mTOR. (B) A su vez, esto daria lugar a una rápida potenciación sináptica mediada por AMPA. Los antidepresivos tradicionales también causan potenciación sináptica; sin embargo, lo hacen vía cambios posteriores en la señalización intracelular. Por tanto, esto puede explicar la diferencia en el inicio de la acción antidepresiva entre la ketamina y los antidepresivos tradicionales.



estimulación de los receptores AMPA desde la explosión de liberación de glutamato (Figura 7-62A) activa otra vía de transducción de señal, a saber, los canales de calcio sensibles a voltaje, que permiten la afluencia de calcio que, a su vez, activa la liberación de BDNF y VEGF para inducir la formación sináptica (Figura 7-62B). Así, la ketamina hipotéticamente revierte la atrofia causada por la depresión, y lo hace en cuestión de minutos.

Esketamina

El enantiómero S de la ketamina está aprobado para la depresión resistente al tratamiento en una formulación para su administración intranasal, y se denomina esketamina (Figura 7-63). La farmacología exacta de la R- frente a la S-ketamina y sus metabolitos activos aún se está determinando en términos de las acciones neurotróficas. Sin embargo, la esketamina es realmente

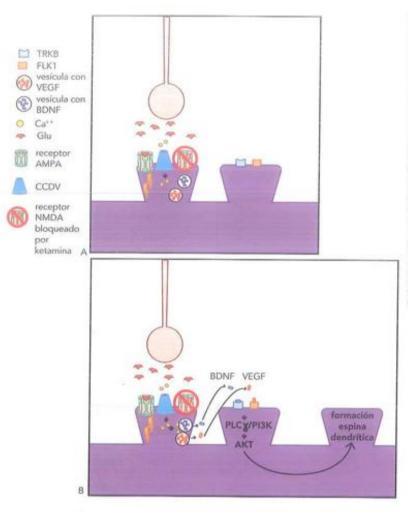


Figura 7-62 Ketamina, receptores AMPA y liberación de BDNF/VEGF. La actividad del glutamato modula fuertemente la potenciación sináptica: ésta se modula especificamente a través de NMDA (N-metil-D-aspartato) v AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), La ketamina es un antagonista del receptor NMDA; sin embargo, sus efectos antidepresivos rápidos pueden estar relacionados con efectos indirectos en la señalización de los receptores AMPA. (A) UNA segunda hipótesis es que el bloqueo del receptor NMDA conduce a una rápida activación del AMPA, que activa los canales de calcio sensibles a voltaje (CCDVs) para permitir la entrada de calcio. (B) Esto a su vez llevaría a la activación del factor neurotrófico (BDNF) y el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). que se unen a los receptores TRKB y receptores FLK1, respectivamente, desencadenando cascadas que inducen la formación de espinas dendriticas.

activo como antidepresivo agudo de inicio rápido, y se administra por vía intranasal y con rapidez, por lo que no son necesarias infusiones intravenosas. Después del inicio con dos veces por semana, la esketamina puede administrarse por vía intranasal en dosis semanales o quincenales como agente de potenciación de los fármacos estándar para la depresión. Un estudio a largo plazo de hasta un año de esketamina en aerosol nasal más un cambio a un antidepresivo monoaminérgico oral no probado anteriormente, mostró mejoras mantenidas en la depresión y una seguridad aceptable.

Otras combinaciones de fármacos para la depresión resistente al tratamiento

Otras opciones para potenciar los tratamientos con monoaminas para la depresión unipolar incluyen agentes que no tienen una acción antidepresiva sólida como monoterapia, pero pueden mejorar la acción de los tratamientos con monoaminas (por ejemplo, litio, buspirona y terapia tiroidea), así como la estrategia muy popular y a menudo eficaz de combinar dos fármacos monoaminérgicos, los dos aprobados para la depresión unipolar, para crear una sinergia farmacológica. Sin embargo, ninguna de estas estrategias está específicamente aprobada.

Litio

El litio se analiza más adelante como tratamiento de la manía, pero se ha utilizado también en pacientes deprimidos unipolares que no responden al tratamiento. La potenciación con litio de los inhibidores de la recaptación de monoaminas, en particular los antidepresivos tricíclicos clásicos, que también se comentan a continuación, se ha usado para aumentar la respuesta al tratamiento en la depresión unipolar. Como agente de potenciación para la depresión unipolar resistente al tratamiento, el litio se administra en dosis más bajas que las utilizadas para la manía, pero en los últimos años ha caído en desuso.

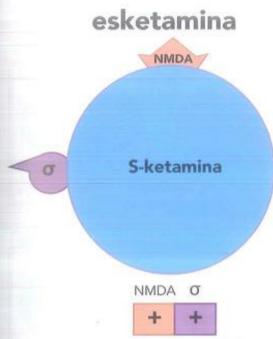


Figura 7-63 Esketamina. Los enantiómeros R y S de la ketamina son imágenes especulares entre sí; la farmacología exacta de los enantiómeros R y S y de sus metabolitos activos aún está siendo determinada. El enantiómero S de la ketamina se ha desarrollado y comercializado como esketamina.

Buspirona

La buspirona es un agonista parcial 5HT_{1A}, por lo que su combinación con junto con un ISRS/IRSN es muy similar al uso de vilazodona (Figura 7-22 a Figura 7-27) o de la vortioxetina (Figura 7-49), ya comentados anteriormente. En efecto, la mayoría de los agentes serotoninérgicos/dopaminérgicos utilizados para potenciar antidepresivos monoaminicos tienen propiedades 5HT_{1A} (por ej., quetiapina, aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina). La administración de fármacos con acción agonista 5HT_{1A} es una estrategia recomendada para potenciar los ISRS/IRSN, pero el uso de buspirona para ello es menos común hoy en día que el uso de otros agentes con propiedades 5HT_{1A}.

Hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas actúan mediante unión a ligandos de receptores nucleares para formar un factor de transcripción nuclear activado por ligando. Las alteraciones en los niveles de hormona tiroidea se han asociado desde hace tiempo con la depresión y diversas formas de dosificaciones de hormonas tiroideas han sido utilizadas desde hace tiempo como agentes de refuerzo de los antidepresivos tanto para potenciar su eficacia en pacientes con respuesta inadecuada como para acelerar su inicio de acción. Las conocidas capacidades de la tiroides para regular la organización neuronal la

arborización y la formación de sinapsis puede potenciar los neurotransmisores de monoamina y esto puede explicar cómo las hormonas tiroideas potencian la acción antidepresiva en algunos pacientes. La potenciación de los tratamientos para la depresión unipolar o bipolar con hormonas tiroideas ha caído en desuso en los últimos años.

Combo de triple-acción: ISRS/IRSN ± IRND

Si la estimulación de un neurotransmisor es una acción positiva, y la de dos es muy positiva, quizá la estimulación de tres sea aún mejor (Figura 7-64). La terapia antidepresiva de triple acción con modulación de los tres sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos (5HT, DA y NA) se lograría combinando un ISRS con un IRND, quizá la combinación de antidepresivos más utilizada en la psicofarmacología antidepresiva en Estados Unidos, o mediante la combinación de un IRSN con un IRND, aportando incluso más acción noradrenérgica y dopaminérgica.

El combustible para cohetes de California IRSN más mirtazapina

Esta potente combinación utiliza la sinergia farmacológica alcanzada a través de la adición de la liberación incrementada de serotonina y noradrenalina producida por el IRSN a través de la inhibición dual de la recaptación de noradrenalina y serotonina, más la desinhibición de la liberación de la serotonina y noradrenalina por las acciones antagonistas ox, de la mirtazapina (Figura 7-65). Es incluso posible que resulten acciones prodopaminérgicas adicionales de la combinación del bloqueo de la recaptación de noradrenalina en la corteza prefrontal debido a las acciones del IRSN junto a las acciones desinhibidoras del 5HT, de mirtazapina sobre la liberación de dopamina. Esta combinación puede proveer una acción antidepresiva muy poderosa para algunos pacientes con episodios depresivos mayores. Las combinaciones de mirtazapina con diversos ISRS y IRSN también han sido estudiadas como tratamientos potenciales para el inicio de terapia en la depresión mayor.

Combos activantes

Las quejas frecuentes de fatiga residual, falta de energía, de motivación, de apetito sexual, y problemas de concentración/alerta pueden abordarse combinando un estimulante (inhibidor del transportador de dopamina o inhibidor TDA) o modafinilo (otro inhibidor del TDA) con un IRSN para integrar una triple acción monoaminérgica y específicamente una potenciación de dopamina (Figura 7-66).

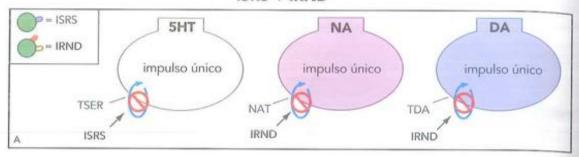
Monoterapias de segunda linea utilizadas para la depresión resistente al tratamiento

Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (ATC) (Tabla 7-2; Figura 7-67) se denominan así porque su estructura

Combinaciones de triple acción

ISRS + IRND



ISRS + IRND

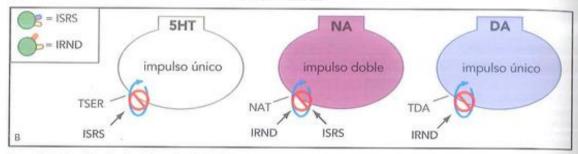


Figura 7-64 Combinación de triple acción: ISRS/IRSN más IRND. (A) Un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) más un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND) conduce a un único impulso de la serotonina (5HT), la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA). (B) La recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) más un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND) conduce a un único impulso de serotonina (5HT), un impulso doble de la noradrenalina (NA) y un impulso único de la dopamina (DA).

Combustible para cohetes de California

IRSN + mirtazapina

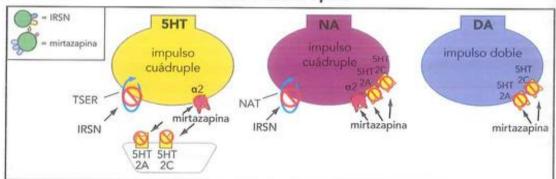
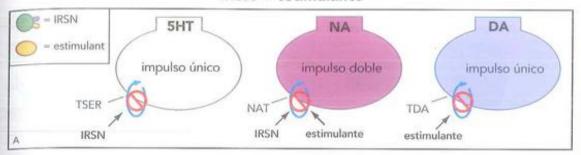


Figura 7-65 Combustible para cohetes de California: IRSN más mirtazapina. La combinación de un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) con mirtazapina es una combinación que tiene un gran grado de sinergia teórica: la serotonina (5HT) es cuádruplemente estimulada (con bloqueo de la recaptación, antagonismo α₂, antagonismo 5HT₂₆, y antagonismo 5HT₂₆, la noradrenalina (NA) está cuádruplemente estimulada (con bloqueo de la recaptación, antagonismo α₃, antagonismo 5HT₂₆, y antagonismo 5HT₂₆, y antagonismo 5HT₂₆, y 3HT₂₆).

Combinaciones activantes

IRSN + estimulante



IRSN + modafinilo

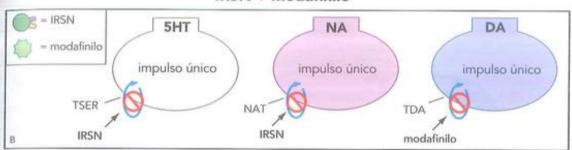


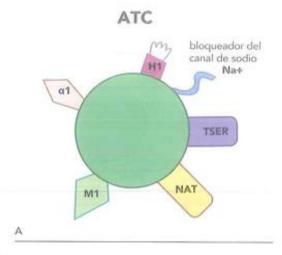
Figura 7-66 Combinación activante: IRSN más estimulante/modafinilo. (A) La serotonina (5HT) y la dopamina (DA) se estimulan individualmente y noradrenalina (NA) lo hace doblemente cuando se combina un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) con un estimulante. (B) La serotonina (5HT) y la noradrenalina (NA) se estimulan individualmente con el inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), mientras que la dopamina (DA) es estimulada individualmente por el modafinilo.

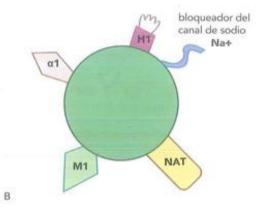
Tabla 7-2 Algunos antidepresivos tricíclicos aún en uso

Nombre genérico	Nombre comercial		
Clomipramina	Anafranil		
Imipramina	Tofranil		
Amitriptilina	Elavil; Endep; Tryptizol; Laroxyl		
Nortriptilina	Pamelor; Aventyl		
Protriptilina	Vivactil		
Maprotilina	Ludiomil		
Amoxapina	Asendin		
Doxepina	Sinequan; Adapin		
Desipramina	Norpramin; Pertofran		
Trimipramina	Surmontil		
Dothiepin	Prothiaden		
Lofepramina	Deprimyl; Gamanil		
Tianeptina	Coaxil; Stablon		

química contiene tres anillos. Los ATC fueron sintetizaron más o menos al mismo tiempo que otras moléculas de fenotiazina demostraron ser tranquilizantes eficaces para la esquizofrenia (es decir, los primeros antagonistas D₂, como la clorpromazina), pero fueron una decepción cuando se probaron como fármacos para la psicosis. Sin embargo, durante las pruebas para la esquizofrenia, se descubrió por casualidad que eran eficaces en la depresión unipolar. Los antidepresivos tricíclicos no son simplemente fármacos para la depresión, ya que uno de ellos (la clomipramina) tiene acciones contra el trastorno obsesivo-compulsivo; muchos de ellos tienen efectos antipánico a dosis antidepresivas y eficacia para neuropática y lumbalgia a dosis bajas.

Mucho después de que se observaran sus propiedades antidepresivas, se descubrió que los ATC bloquean las bombas de recaptación de noradrenalina (es decir, NAT), o de noradrenalina y de serotonina (es decir, TSER) (véase la Figura 7-67A). Algunos tricíclicos tienen igual o mayor potencia para inhibición del TSER (p. ej., clomipramina); otros son más selectivos para la inhibición de la NAT (por ej., desipramina, maprotilina, nortriptilina,





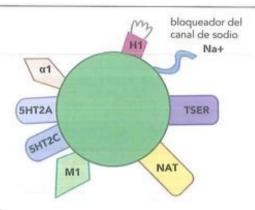


Figura 7-67 Iconos de antidepresivos tricíclicos. Todos los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptación de noradrenalina y son antagonistas de los receptores histamina 1, α, adrenérgicos y muscarínicos colinérgicos; también bloquean los canales de sodio sensibles a voltaje (A, B y C). Algunos son también potentes inhibidores de la bomba de recaptación de serotonina (A) y algunos pueden ser además antagonistas de los receptores serotoninérgicos 2A y 2C (C).

protriptilina, Figura 7-67B). La mayoría, sin embargo, bloquean en alguna medida tanto la recaptación de noradrenalina como de serotonina. Además, algunos antidepresivos tricíclicos tienen acciones antagonistas sobre los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{2C} que podrían contribuir a su perfil terapéutico (Figuras 7-67C).

La principal limitación de los antidepresivos tricíclicos nunca ha sido su eficacia, dado que son agentes bastante eficaces. El problema con este grupo de fármacos es el hecho de que todos ellos comparten al menos cuatro otras acciones farmacológicas no deseadas que se muestran en la figura: el bloqueo de los receptores muscarínico colinérgicos, histamina H₁, α₁-adrenérgicos y de los canales de sodio sensibles a voltaje (Figura 7-67).

El bloqueo de los receptores de histamina H., también llamado acción antihistamínica, produce sedación y puede ocasionar ganancia de peso (Capítulo 5, Figura 5-13A). El bloqueo de los receptores muscarínicos colinérgicos M., también conocido como acciones anticolinérgicas, puede producir sequedad bucal, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento (Figura 5-8). El bloqueo de los receptores adrenérgicos ct. causa. hipotensión ortostática y mareo (Figura 5-13B), Los antidepresivos tricíclicos también bloquean débilmente los canales de sodio sensibles a voltaje del cerebro y el corazón; en caso de sobredosis, se cree que esta acción es la causante del coma y las convulsiones debido a sus acciones sobre el sistema nervioso central SNC, así como de arritmias cardiacas, paradas cardiacas y fallecimiento debido a sus acciones periféricas cardiacas (Figura 7-68). La dosis letal de un ATC equivale sólo a alrededor del suministro de 30 días del medicamento. Por esta razón, se ha dicho que cada vez que se administra al paciente una prescripción de un mes de un ATC, se le está entregando un pistola cargada. Obviamente, esto no suele ser una buena idea en el tratamiento de un trastorno relacionado con tantos suicidios; Por lo tanto, los ATC han caído en gran medida en desgracia, excepto para pacientes que no responden a los diversos fármacos de primera línea para la depresión discutidos hasta este punto en este Capítulo.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs)

Los primeros antidepresivos clínicamente eficaces que se descubrieron fueron los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Fueron descubiertos por accidente cuando se vio que un fármaco antituberculoso, la iproniacida, ayudaba en la depresión que coexiste en algunos pacientes con tuberculosis. Se descubrió que este fármaco funcionaba en la depresión inhibiendo la enzima MAO. Sin embargo, esta inhibición de la MAO no estaba relacionada con sus acciones antituberculosas. Aunque son bien conocidos como potentes antidepresivos, los IMAOs son también agentes terapéuticos altamente efectivos para algunos trastornos de ansiedad como el trastorno de pánico y la fobia social. Los inhibidores de

Sobredosis coma convulsiones canal de sodio arritmia muerte

Figura 7-68 Antidepresivos triciclicos y sobredosis. Los antidepresivos triciclicos bloquean los canales de sodio sensibles a voltaje en el cerebro (arriba) y en el corazón (abajo). En caso de sobredosis, esta acción puede llevar al coma, a las convulsiones, arritmia e incluso la muerte.

la MAO prácticamente no se utilizan hoy en día. Hoy en día apenas se recetan IMAOs. Sólo una de cada 3.000 a 5.000 recetas de fármacos para tratar la depresión es un IMAO y sólo unos pocos cientos de expertos prescriben IMAO entre los cientos de miles que prescriben otros fármacos para la depresión en Estados Unidos. La prescripción de IMAOs está empezando a convertirse en un arte perdido en la psicofarmacología, ya que muchos que están familiarizados con ellos aprendieron a usar los IMAO antes de la década de 1990, cuando se introdujeron los ISRS y sustituyeron en gran medida a los IMAO. La mayoría de estos prescriptores de IMAO ya se están retirando de la práctica. No obstante, los IMAO son una clase de fármacos muy potente para la depresión unipolar y quienes los recetan han visto a muchos pacientes que no responden a nada más mejorar con estos agentes. Los lectores que sean psicofarmacólogos avanzados debes familiarizarse y adquirir experiencia con estos agentes para que los pacientes que aún los necesiten puedan obtenerlos. Se remite al lector a revisiones específicas sobre los IMAO, incluyendo algunas del propio autor, para ayudar a manejar las restricciones dietéticas y las interacciones farmacológicas.

Los inhibidores de la MAO fenelcina, tranilcipromina e isocarboxazida son todos ellos inhibidores enzimáticos irreversibles y por eso la actividad enzimática no reaparece hasta que una nueva enzima es sintetizada, unas 2-3 semanas más tarde. La anfetamina es en sí misma un inhibidor débil de la MAO. Algunos inhibidores de la MAO como la tranilcipromina tienen estructuras químicas modeladas a partir de la anfetamina; por lo que, aparte de sus propiedades inhibidoras de la MAO también tienen propiedades semejantes a las de la anfetamina de liberación de dopamina. El IMAO selegilina no tiene por sí misma propiedades semejantes a las de la anfetamina pero se metaboliza a l-anfetamina y l-metanfetamina. De esta forma, hay una unión estrecha entre los mecanismos de algunos inhibidores de la MAO y acciones adicionales de liberación de dopamina a la anfetamina.

Subtipos de MAO

Hay dos subtipos de MAO, A y B. La forma A metaboliza preferentemente las monoaminas más estrechamente relacionadas con la depresión (por ejemplo, serotonina y noradrenalina) mientras que la forma B metaboliza preferentemente aminas traza como la feniletilamina (véase Capítulo 5 y Figuras 5-64 a 5-66 para ampliar información sobre las aminas traza). Ambas MAO, A y B, metabolizan la dopamina y la tiramina, otra

amina traza. Ambas se encuentran en el cerebro. Se cree que las neuronas noradrenérgicas (Figura 6-13) y dopaminérgicas (Figura 4-3) contienen tanto la forma A como la B, con quizá un predominio de la forma A, mientras que se cree que las neuronas serotoninérgicas solo contienen la forma B (Figura 4-37). Fuera del cerebro, con la excepción de las plaquetas y los linfocitos que tienen MAO-B, la MAO-A es el subtipo mayoritario.

La MAO-A cerebral debe ser inhibida sustancialmente para que los antidepresivos sean eficaces con tratamiento de IMAO (Figura 7-69). Esto no es sorprendente, dado que esta es el subtipo de la MAO que metaboliza preferentemente la serotonina y la noradrenalina, dos de los tres componentes del sistema de neurotransmisión trimonoaminérgico relacionado con la depresión y las acciones antidepresivas, y cuyos niveles cerebrales se elevan tras la inhibición de la MAO-A (Figura 7-69). La MAO-A, junto a la MAO-B, también metaboliza dopamina, pero la inhibición de la MAO-A sola no parece llevar a incrementos importantes en los niveles cerebrales de dopamina, puesto que la MAO-B puede todavía metabolizar dopamina (Figura 7-69).

La inhibición de la MAÔ-B no es útil como antidepresivo, dado que no tiene efectos directos sobre el metabolismo de la serotonina ni de la noradrenalina y debido a la acción continua de la MAÔ-A se acumula poca o ninguna dopamina (Figura 7-70) ¿Cuál es, por tanto, el valor terapéutico de la inhibición de la MAÔ-B? Cuando esta enzima se inhibe selectivamente, puede potenciar la acción de la levodopa administrada concomitantemente en la enfermedad de Parkinson y reducir las fluctuaciones motoras on/off. Tres inhibidores de la MAÔ-B, selegilina, rasagilina y safinamida, están aprobados para su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson, pero no son eficaces en dosis selectivas de MAÔ-B para el tratamiento de la depresión.

Quizá el papel más importante de la MAO-B en psicofarmacología es cuando se inhibe simultáneamente con la MAO-A. En ese caso, hay una potente liberación de dopamina así como de serotonina y noradrenalina (Figura 7-71). Esto podría, teóricamente, aportar la eficacia antidepresiva más potente en todo el rango de síntomas depresivos, desde el afecto positivo disminuido al negativo incrementado (ver Figura 6-41). De esta forma, la inhibición de la MAO-A junto a la MAO-B es una de las pocas estrategias terapéuticas disponibles para elevar la dopamina en la depresión y, por tanto, tratar los síntomas refractarios del afecto positivo disminuido.

La interacción alimentaria de la tiramina

Uno de los mayores obstáculos para el empleo de los inhibidores de la MAO ha sido tradicionalmente el riesgo de que un paciente que tome estos fármacos pueda desarrollar una reacción hipertensiva tras incrementar la tiramina en su dieta, clásicamente queso. Normalmente,

la liberación de noradrenalina por la tiramina es intrascendente porque la MAO-A destruye con seguridad esta noradrenalina liberada. Sin embargo, la tiramina en presencia de inhibición de MAO-A puede elevar la tensión arterial porque la noradrenalina no se destruye de manera segura. Todo prescriptor de IMAO debe aconsejar a los pacientes que toman los IMAO clásicos sobre la dieta y mantenerse al día sobre el contenido de tiramina de los alimentos que sus pacientes desean consumir.

Interacciones farmacológicas con IMAOs

Aunque los inhibidores de la MAO son famosos por sus reacciones a la tiramina, la verdad es que las interacciones farmacológicas son clínicamente más importantes que las que se producen con la dieta porque son potencialmente más comunes, y en algunos casos pueden ser mucho más peligrosas e incluso fatales. Las interacciones farmacológicas con los IMAO no son bien comprendidas por muchos clínicos. Dado que muchos candidatos para tratamiento con IMAO requerirán tratamiento concomitante de muchos fármacos con el tiempo, incluyendo tratamiento para resfriados y catarros, así como para dolor, esto puede hacer que muchos farmacólogos decidan no prescribir un IMAO si no saben qué fármacos son seguros y cuáles hay que evitar. Hay dos tipos generales de interacciones farmacológicas con los IMAO potencialmente peligrosas; las que pueden elevar la tensión arterial por acciones simpatomiméticas, y las que pueden provocar un síndrome serotoninérgico fatal por inhibición de la recaptación de serotonina. Todo prescriptor de IMAO debe aconsejar a los pacientes que toman los IMAO clásicos sobre las interacciones farmacológicas y estar al día de las últimas sobre las interacciones de los IMAO con los fármacos que se prescriben a sus pacientes de forma concomitante. Existen varias revisiones sobre estos detalles, incluyendo algunas del autor, y están citadas al final del libro.



MEDICAMENTOS PARA EL ESPECTRO DEL TRASTORNO BIPOLAR

Bloqueadores de serotonina/dopamina: No sólo para psicosis y manía psicótica

Cuando los bloqueadores D₂ fueron aprobados para la esquizofrenia, no fue ninguna sorpresa que estos agentes fuesen útiles también para los síntomas psicóticos asociados a la manía, ya que las acciones antagonistas D₂ predicen eficacia en la psicosis en general (como se expone en el Capítulo 5). Sin embargo, sí fue sorprendente que estos agentes probaran su efectividad en los síntomas nucleares no psicóticos de la manía (Figura 6-2) y como tratamientos de mantenimiento para prevenir la recurrencia de manía. Estas últimas acciones son similares a las de los estabilizadores del humor como el litio o los

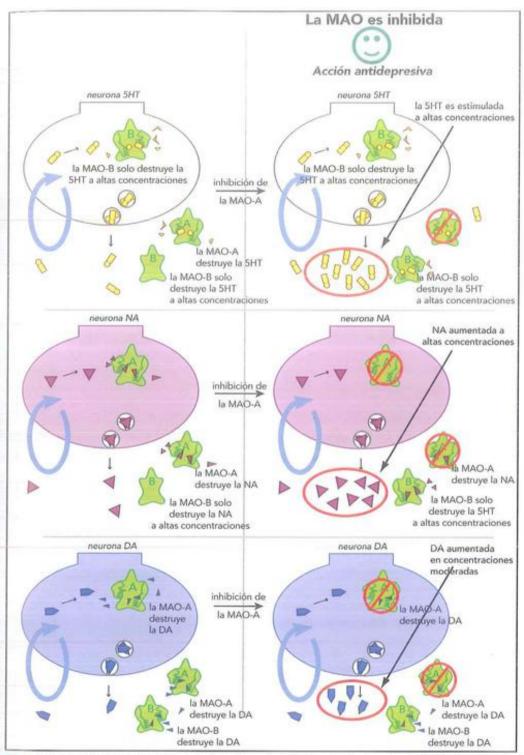


Figura 7-69 Inhibición de la monoaminooxidasa A (MAO-A). La enzima MAO-A metaboliza la serotonina (5HT) y la noradrenalina (NA) así como la dopamina (recuadros de la izquierda). Esto significa que la inhibición de la MAO-A eleva la 5HT, la NA y la DA (recuadro de la derecha) pero el incremento de dopamina no es tan grande como el de 5HT o NA porque la MAO-B puede continuar metabolizando la DA (recuadro inferior derecho).La inhibición de la MAO-A es una estrategia antidepresiva eficaz.

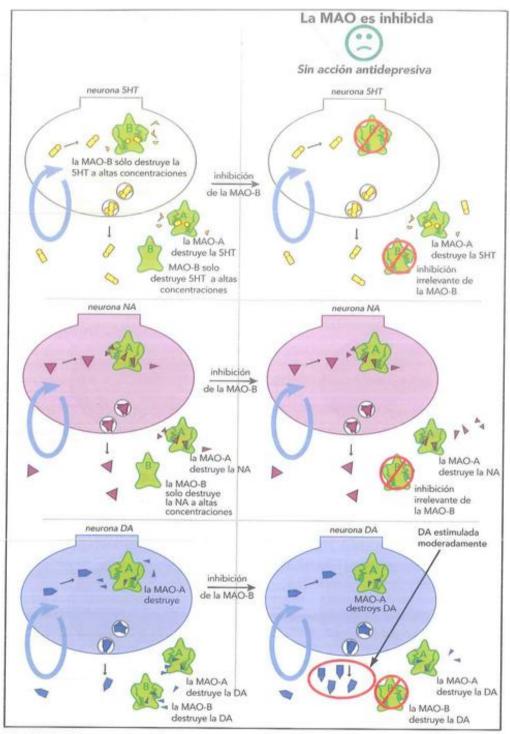


Figura 7-70 Inhibición de la monoaminooxidasa B (MAO-B). Los inhibidores selectivos de la MAO-B no tienen eficacia antidepresiva. Esto es porque la MAO-B sólo metaboliza la 5HT y la NA a altas concentraciones (dos recuadros superiores de la izquierda). Puesto que el papel de la MAO-B en el metabolismo de la 5HT y de la NA es pequeño, su inhibición no parece ser relevante para la concentración de estos neurotransmisores (dos recuadros derechos superiores). La inhibición selectiva de la MAO-B también tiene de alguna forma efectos limitados sobre las concentraciones de dopamina, dado que la MAO-A continúa metabolizándola. Sin embargo, la inhibición de la MAO-B sí incrementa la DA en cierto grado, lo cual puede resultar terapéutico en otros trastornos como la enfermedad de Parkinson.

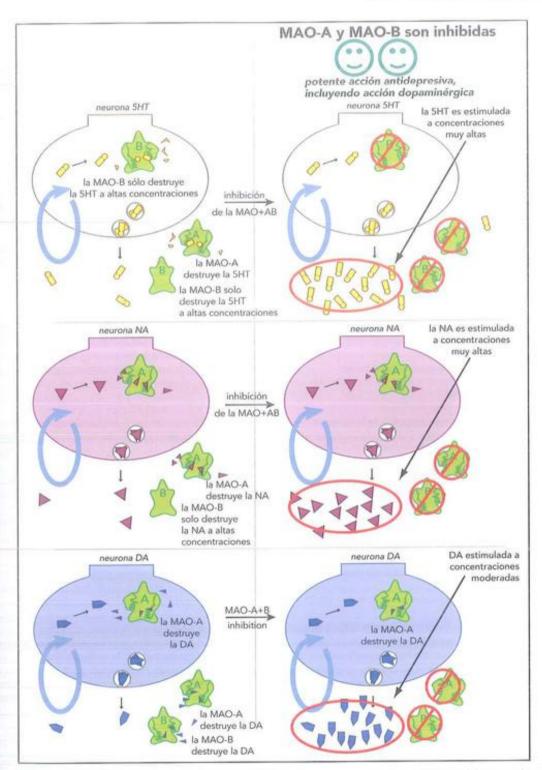


Figura 7-71 Inhibición combinada de la monoaminooxidasa A MAO-A y de la monoaminooxidasa B MAO-B. La inhibición combinada de la MAO-A y de la MAO-B puede tener potentes efectos antidepresivos gracias al incremento, no solo de la serotonina (SHT), y de la noradrenalina (NA) sino también de la dopamina (DA). La inhibición tanto de la MAO-A, que metaboliza la SHT, la NA y la DA, como de la MAO-B, que metaboliza fundamentalmente la DA (recuadros de la izquierda), lleva a mayores incrementos de estos tres neurotransmisores que la inhibición aislada de una de las dos enzimas (parte derecha).

anticonvulsivantes bloqueadores del canal jónico, que actúan a través de mecanismos muy diferentes (véase descripción a continuación). Más sorprendente aún es que algunos de estos mismos antagonistas/agonistas parciales de serotonina/ dopamina son eficaces para la depresión bipolar, aunque por mecanismos probablemente distintos del antagonismo/ agonismo parcial D., Las preguntas que surgen son sobre cómo los antagonistas de la serotonina 2/dopamina 2 y los agonistas parciales de la dopamina 2/serotonina 1A funcionan tanto en el polo maníaco como en el depresivo del trastorno bipolar. Más recientemente, algunos de estos mismos fármacos serotoninérgicos/dopaminérgicos de la serotonina/dopamina han demostrado su eficacia en la depresión unipolar como agentes potenciadores de los ISRS/IRSN cuando hay una respuesta inadecuada, como se ha comentado anteriormente. Además, algunos de estos mismos fármacos serotoninérgicos/dopaminérgicos ahora tienen pruebas adicionales de eficacia en la depresión unipolar y bipolar con características mixtas de manía. Funcionan por los mismos mecanismos en todo el espectro bipolar (Figura 6-7)? ¿Se trata de un efecto de clase de estos fármacos o hay fármacos específicos que actúan en algunas partes del espectro bipolar pero no en todas?

Supuesto mecanismo farmacológico de los antagonistas/agonistas parciales de serotonina/ dopamina en la manía

La respuesta breve a la pregunta de cómo actúan los bloqueadores de serotonina/dopamina en la manía es que en realidad no lo sabemos. Por un lado, los escáneres PET de pacientes con manía muestran los mismos niveles presinápticos excesivos de dopamina y su liberación en las neuronas dopaminérgicas mesostriatales tanto en la manía bipolar aguda como en la psicosis aguda en la esquizofrenia, descritas ampliamente en el Capítulo 4 e ilustradas en las Figuras 4-15, 4-16 y la Figura 5-2. Por lo tanto, bloquear el exceso de dopamina en los receptores D, debería tener un efecto antimaníaco en la manía bipolar. así como un efecto antipsicótico en la esquizofrenia. De hecho, la manía bipolar aguda se trata con bloqueadores de serotonina/dopamina de la misma manera que se trata la psicosis aguda en la esquizofrenia, incluyendo la dosificación y el inicio de acción esperado en minutos u horas. Sin embargo, no todos los agentes de la clase de bloqueadores de serotonina/dopamina aprobados para tratar la esquizofrenia están también aprobados para tratar la manía bipolar aguda, y no todos los aprobados para la manía bipolar aguda están aprobados para el mantenimiento bipolar (véase la Tabla 7-1). Las diferencias en los perfiles de unión a los receptores podrían explicar por qué algunos agentes están aprobados para la manía y otros no; las consideraciones comerciales también podrían explicar por qué algunos agentes no están aprobados en la manía. Para mejorar la respuesta antimaníaca y para prevenir la recaída en otro episodio de manía, el litio y el valproato se utilizan habitualmente junto con los

bloquedadores de dopamina/scrotonina aprobados para el tratamiento de la manía, pero esto no se hace para el tratamiento de la esquizofrenia, ya que el litio y el valproato no aumentan claramente la eficacia de los bloqueadores de la serotonina/dopamina en la esquizofrenia.

Antagonistas/agonistas parciales de serotonina/ dopamina en el espectro de la depresión: depresión bipolar, depresión con características mixtas y como coadyuvantes de los ISRS/IRSN en la depresión mayor unipolar

Los antagonistas/agonistas parciales de la serotonina/ dopamina han demostrado ser una estrategia terapéutica bastante versátil: desde la esquizofrenia, a la manía, a los adyuvantes de los ISRS/IRSN en la depresión unipolar, como hemos visto en este capítulo. Aquí consideramos la ampliación del uso terapéutico de al menos algunos de los agentes de esta clase al tratamiento de la depresión bipolar y al estado estrechamente relacionado de episodios de depresión mayor con características mixtas de manía,

Asistimos a un cambio de paradigma en el tratamiento de la depresión bipolar y de la depresión con características mixtas. Antes nos planteábamos: "¿No tratamos todas las formas de depresión con los llamados antidepresivos, fármacos que inhiben la recaptación de monoamina?" Aunque la mayoría de los pacientes con depresión, incluidos los que padecen depresión bipolar y depresión mixta, reciben fármacos inhibidores de la recaptación de monoamina, la respuesta moderna a esta pregunta es cada vez más rotunda: "¡No!" Las guías de práctica y las aprobaciones de la FDA de EE.UU. se están alejando del tratamiento de la depresión bipolar o la depresión con características mixtas con los fármacos estándar inhibidores de la recaptación de monoamina que se utilizan habitualmente para el tratamiento de la depresión unipolar. Los inhibidores de la recaptación se reservan cada vez más para tratar a los pacientes con depresión unipolar solo si no tienen características mixtas, y a los pacientes con depresión bipolar sólo como agentes de segunda línea para potenciar otros agentes. Las buenas prácticas están evolucionando para la depresión bipolar o la depresión con características mixtas, por lo que ahora el tratamiento de primera línea es uno de los bloqueadores de serotonina/dopamina específicamente aprobados, y no un inhibidor de la recaptación de monoamina. Sin embargo, hay mucha controversia sobre esta recomendación, ya que muchos prescriptores y algunos expertos siguen defendiendo los inhibidores de la recaptación de monoamina en algunos pacientes con depresión bipolar. Pero cada vez hay más estudios que muestran el fracaso de los fármacos inhibidores de la recaptación de monoamina de la en la depresión bipolar o en casos mixtos y, además, los inhibidores de la recaptación de monoamina pueden inducir efectos secundarios de activación intolerables e incluso episodios maníacos y de suicidio en pacientes

con depresión bipolar/mixta. Otros estudios muestran algunos beneficios de los bloqueadores de la recaptación de monoamina en depresión bipolar, y de hecho la fluoxetina combinada con olanzapina está aprobada para la depresión bipolar (Tabla 7-1). Sin embargo, ningún agente está aprobado para la depresión con características mixtas. Los estudios que existen sugieren que las características mixtas responden mal a los conocidos inhibidores de la recaptación de monoamina y existe una base de evidencia creciente para el uso de los bloqueadores de serotonina/dopamina, en particular los ya aprobados para la depresión bipolar como tratamiento preferido para las características mixtas (ver Tabla 7-1).

No sabemos si todos los fármacos con propiedades de bloqueo de la serotonina/dopamina normalmente utilizados para tratar la psicosis serían eficaces para la depresión bipolar, ya que algunos no han sido estudiados y otros han fracasado en los ensayos clínicos; tampoco estamos seguros del mecanismo de acción antidepresiva de los que están aprobados. Sin embargo, cada uno de los agentes de serotonina/dopamina ahora aprobados para tratar la depresión bipolar se desarrollaron originalmente para tratar la psicosis, y su mecanismo de acción terapéutica antidepresiva en la depresión bipolar y la depresión con características mixtas se presenta en las secciones siguientes.

Olanzapina-Fluoxetina

Como se mencionó anteriormente, la combinación olanzapina-fluoxetina (Figuras 5-44 y 7-16) está aprobada para esquizofrenia, manía bipolar, depresión unipolar resistente al tratamiento y depresión bipolar. Los análisis post hoc de manía con características mixtas de depresión también sugieren la eficacia de la olanzapina, aunque la contraparte de esta condición en el otro extremo del espectro, la depresión con características mixtas de manía (Figuras 6-3 a 6-7), no ha sido estudiada (Tabla 7-1).

Las acciones de los antagonistas 5HT_{2A} combinadas con el antagonismo 5HT_{3C} son elementos probablemente relacionados con la acción antidepresiva en la depresión bipolar ("tratamiento desde abajo"; véase la Figura 7-8). El antagonismo D₂ podría teóricamente ayudar a mantener la "tapa" del tratamiento desde abajo para que para que no se "derrame" hacia la activación y la manía.

Quetiapina

Como se ha mencionado anteriormente, la quetiapina (Figura 5-45) está aprobada para la esquizofrenia, la manía bipolar y para potenciar los ISRS/IRSN en la depresión unipolar resistente al tratamiento. También está aprobada para la depresión bipolar. Al igual que la olanzapina, los análisis post hoc de el tratamiento con quetiapina de la manía con características mixtas de

depresión, aunque no se ha estudiado la depresión con características mixtas de manía (Tabla 7-1).

Las acciones de los antagonistas de la 5HT_{2A}, combinadas con el antagonismo de la 5HT_{2A}, y la ca₂ así como acciones agonistas en los receptores 5HT_{1A} están probablemente relacionadas con la acción antidepresiva en la depresión bipolar (tratamiento desde abajo). Al igual que la olanzapina, el antagonismo D₂ de la quetiapina podría teóricamente ayudar a mantener la "tapa" en el tratamiento desde abajo para que no se "derrame" hacia la activación y la manía.

Lurasidona

Aunque está aprobada para el tratamiento de la esquizofrenia, lurasidona (Figura 5-53) nunca se probó ni recibió aprobación para el tratamiento de la manía (Tabla 7-1). Lurasidona tiene varias propiedades hipotéticas de unión a receptores antidepresivos: bloqueo de los receptores 5HT, (Figura 5-17C), 5HT, (7-53C), y los receptores α, (Figura 7-41), con acciones agonistas en los receptores 5HT, (Figura 5-22). Es uno de los únicos agentes que muestran en un análisis post hoc de la depresión bipolar que los pacientes con depresión bipolar y características mixtas responden tan bien a la lurasidona como aquellos con depresión bipolar sin características mixtas. Y lo que es más importante, la lurasidona es el único agente que se ha estudiado en un gran ensayo multicéntrico aleatorizado sobre la depresión unipolar con características mixtas y que ha demostrado una sólida eficacia antidepresiva en este grupo sin inducción de manía. Lurasidona se prescribe para la depresión bipolar y para las características mixtas a dosis inferiores a las utilizadas generalmente para el tratamiento de la psicosis en la esquizofrenia, y generalmente se tolera bien con poco aumento de peso o alteraciones metabólicas y es uno de los fármacos más recetados para la depresión bipolar.

Cariprazina

La cariprazina (Figura 5-58) es un agonista parcial $D_3/D_2/5HT_{1A}$ aprobado para el tratamiento de la manía bipolar aguda y para la depresión bipolar, con ensayos en curso como complemento de los ISRS/IRSN en la depresión unipolar (Tabla 7-1). La cariprazina tiene acciones de agonista parcial $5HT_{1A^3}$ así como α_1 (Figura 7-58) y α_2 (Figura 7-41), cada una con potenciales mecanismos antidepresivos. Lo que diferencia a la cariprazina de otros agentes de este grupo de antagonistas/agonistas parciales de la serotonina/dopamina es su acción única y muy potente en los receptores dopaminérgicos D_3 como agonista parcial. La cariprazina es el más potente de los agentes disponibles y mucho más potente que la dopamina para el receptor D_3 . ¿Cómo es el antagonismo/agonismo

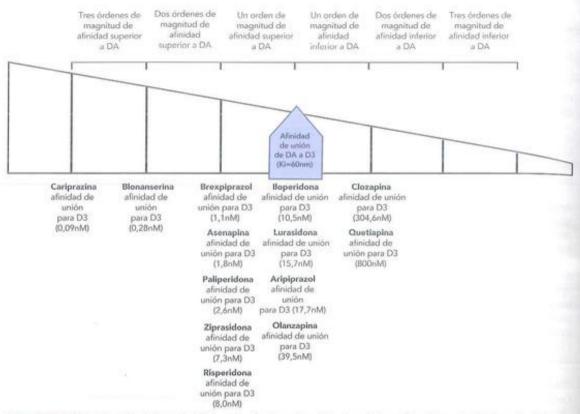


Figura 7-72 Afinidad de unión de dopamina 3: dopamina frente a antagonistas/agonistas parciales de serotonina/dopamina. El antagonismo de dopamina 3 puede conferir un beneficio terapéutico en la depresión bipolar con o sin características mixtas. Aunque muchos agentes pueden unirse al receptor D_s, sólo dos -cariprazina y blonanserina- tienen varios órdenes de magnitud de afinidad al receptor D_s superior a la propia dopamina (DA), lo que les permite competir con éxito con la dopamina por la ocupación del receptor.

parcial D₃ ligado a la eficacia terapéutica en la depresión bipolar con o sin características mixtas?

En el capítulo 5 hemos tratado ampliamente los fármacos antagonistas o agonistas parciales de los receptores D₂ y cómo se utilizan para las enfermedades psicóticas. Los mismos agentes también actúan en los receptores D₃, pero en dosis clínicas sólo dos de ellos –la cariprazina y la blonanserina (Capítulo 5, Figura 5-62)—pueden competir con alta eficacia frente a la dopamina por el receptor D₃ (Figura 7-72). Es decir, en el cerebro, los fármacos compiten con la propia dopamina por el receptor D₃ y sólo aquellos fármacos con una afinidad por el receptor D₃ significativamente mayor que la afinidad de la dopamina por el receptor D₃ bloquearán realmente este receptor.

Varios agentes tienen una afinidad algo mayor por el receptor D₃ que la dopamina, y pueden tener algún efecto neto para bloquear el receptor D₃, pero la cariprazina tiene claramente la acción más potente sobre el receptor D₃ y se espera que bloquee sustancialmente los receptores D, en dosis clínicas (Figura 7-72).

¿Qué sucede cuando se bloquea un receptor D₃?
Recordemos que la dopamina tiene cinco subtipos de receptores (véase la explicación en el Capítulo 4 y la Figura 4-5) en dos grupos diferentes (Figura 4-4). Los receptores D₃ pueden ser presinápticos y postsinápticos (Figuras 4-4 a 4-9). El bloqueo postsináptico de los receptores D₃ en las regiones límbicas puede contribuir a las acciones antipsicóticas, pero son las acciones presinápticas del D3 en el área tegmental ventral (ATV) las más interesantes para explicar las acciones antidepresivas de la cariprazina (Figura 7-73).

Entonces, ¿cuál es la consecuencia de bloquear los receptores D₃ en el ATV y por qué podría contribuir a las acciones antidepresivas de la cariprazina? Recordemos también que la entrada de dopamina la corteza sería deficiente en el humor, la motivación y los síntomas cognitivos de la depresión y también en los síntomas negativos de la esquizofrenia, debido en parte a una hipotética liberación deficiente de dopamina de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales. Estas neuronas están representadas en la Figura 7-73A y

Vía mesocortical de la dopamina

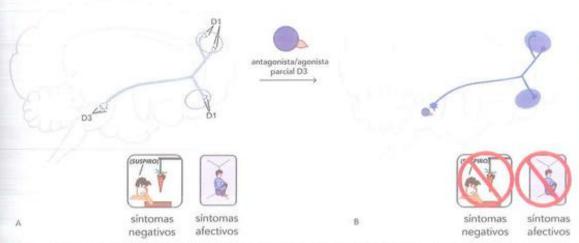


Figura 7-73 Antagonismo/agonismo parcial de dopamina 3 en el área tegmental ventral (ATV). (A) Los receptores presinápticos D₃ detectan dopamina e inhiben la liberación adicional de dopamina. Estos receptores están presentes en el ATV pero no en la corteza prefrontal. Sin embargo, hay receptores D₃ postsinápticos en la corteza prefrontal que son estimulados por la dopamina. Aquí se muestra la via dopaminérgica mesocortical, en la que la estimulación de los receptores D₃ da lugar a una menor liberación de dopamina en la corteza prefrontal contribuyen a la depresión del humor, a la reducción de la motivación y a los síntomas cognitivos, todos ellos asociados a los trastornos del humor, así como a los síntomas negativos de la esquizofrenia. (B) El antagonismo/agonismo parcial de los receptores D₃ en el ATV puede aumentar la liberación de dopamina en la corteza prefrontal. Como no hay receptores D₃ en la corteza prefrontal, los antagonistas parciales de D₃ no tienen efecto allí. La dopamina queda libre para estimular los receptores D₃, mejorando hipotéticamente los sintomas de la depresión.

muestran autorreceptores presinápticos D, en el ATV en cuerpos celulares de dopamina para una población de neuronas mesocorticales. La función de estos receptores D, es detectar la dopamina e inhibir la liberación de dopamina (Figura 7-73A). Sin embargo, estas mismas neuronas que se proyectan a la corteza prefrontal no tienen autorreceptores presinápticos en sus terminales axónicos (véase la explicación en el Capítulo 4 y la Figura 4-9; véase también la Figura 7-73). Los antagonistas D, no tendrán efecto en la corteza prefrontal ya que allí hay pocos receptores D. En el Capítulo 4 se trató cómo la mayoría de los receptores de dopamina en la corteza prefrontal son postsinápticos y D1 (Figura 4-9). Lo que esto significa es que cuando los antagonistas/agonistas parciales D, actúan en el ATV para bloquearlos, esto desinhibe las neuronas dopaminérgicas que se proyectan a la corteza prefrontal y liberan dopamina en los receptores D, (Figura 7-73B). Esta acción hipotéticamente mejora los síntomas de la depresión y es una explicación de por qué la cariprazina tiene acciones antidepresivas y también por qué tiene una mejora más sólida de los síntomas negativos de la esquizofrenia que otros fármacos para la psicosis. La mejora de la energía, la motivación y la "iluminación" se observan tras el antagonismo de D, en pacientes con trastornos del humor como en la esquizofrenia, y los modelos

animales demuestran acciones precognitivas y también mejoras en el abuso de sustancias.

La cariprazina está aprobada para la manía bipolar aguda y para la depresión bipolar aguda (Tabla 7-1). Los análisis post hoc muestran una mejora clínica significativa tanto en la manía con características mixtas de depresión como en la depresión bipolar con características mixtas de manía. Estudios como tratamiento complementario para pacientes con depresión unipolar con ISRS/IRSN han informado de los primeros indicios de eficacia. Así pues, la cariprazina tiene una de las eficacias más sólidas y amplias conocidas en todo el espectro bipolar (Figura 6-7).

Litio, el estabilizador del humor clásico

El trastorno bipolar ha sido tratado clásicamente con litio durante más de 50 años. El litio es un ión cuyo mecanismo de acción no está claro. Son candidatos para su mecanismo de acción diversos sitios de transducción de señal localizados más allá de los receptores de los neurotransmisores (Figura 7-74). Esto incluye segundos mensajeros, como el sistema del fosfatidil inositol, donde el litio inhibe a la enzima inositol monofosfatasa; modulación de las proteínas G; y, más recientemente, regulación de la expresión de genes que codifican factores de crecimiento e intervienen en los procesos de plasticidad neuronal por interacción con las cascadas de transducción de señal descendente, incluyendo la

Posible mecanismo de acción del litio en cascadas de transducción de señal descendente

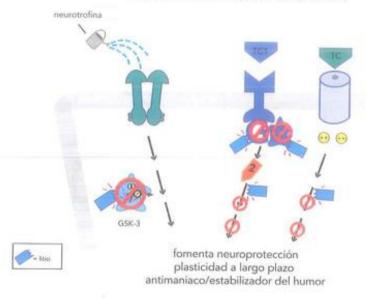


Figura 7-74 Mecanismo de acción del litio. Aunque el litio es el tratamiento más antiguo para el trastorno bipolar, su mecanismo de acción todavía no se comprende bien del todo. Se contemplan varios mecanismos de acción posibles que se muestran aquí. El litio puede actuar afectando a señales de transducción. quizá a través de la inhibición de enzimas de segundos mensaieros como la inositol monofosfatasa (derecha), modulando las proteínas G (centro) o mediante la interacción en varios sitios en las posteriores cascadas de transducción de señal (izquierda) incluyendo glucógeno kinasa 3 (GSK-3).

inhibición de la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) y la proteína quinasa C (Figura 7-74).

Sin embargo, el litio funciona, su efectividad está probada en episodios maníacos y en la prevención de recurrencias, especialmente para episodios maníacos y quizá, en menor medida, para episodios depresivos. El empleo del litio está bien establecido para la prevención del suicidio en pacientes con trastornos del humor. También se usa en el tratamiento de la depresión en el trastorno bipolar como agente de refuerzo de los antidepresivos para la depresión unipolar, pero no está formalmente aprobado para estos usos.

Diversos factores han llevado a un desafortunado declive en el uso de litio en los últimos años, incluyendo la introducción de numerosas opciones de tratamiento en el arsenal terapéutico para el trastorno bipolar, los efectos secundarios del litio y la carga de seguimiento que conlleva la prescripción del litio. El uso moderno del litio a manos de expertos parte de un uso clásico como monoterapia a altas dosis para manía eufórica, siendo hoy utilizado como un elemento más dentro de una cartera de tratamientos, y que suele permitir su administración una vez al día y a dosis menores cuando se combina con otros estabilizadores del humor.

Los efectos adversos del litio son bien conocidos e incluyen síntomas gastrointestinales, como dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea, así como aumento de peso, caída del cabello, acné, temblor, sedación, reducción de la función cognitiva y descoordinación. Hay además efectos adversos a largo plazo sobre el tiroides y el riñón. El litio tiene un estrecho marco terapéutico, y requiere monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco.

Anticonvulsivos como "estabilizadores del humor"

A partir de las teorías de que la manía puede "encender" más episodios de manía, se estableció un paralelismo lógico con los trastornos convulsivos ya que las convulsiones pueden "encender" más convulsiones. Varios anticonvulsivos (Tabla 7-3) se clasifican en función de si son "orientados a la manía". es decir, tratan desde arriba y estabilizan desde arriba (Figura 7-7); "orientados a la depresión", es decir, tratan desde abajo y estabilizan desde abajo (Figura 7-8); o ambos. Dado que los anticonvulsivos conocidos carbamazepina y valproato demostraron ser eficaces en el tratamiento de la fase maníaca del trastorno bipolar, esto ha llevado a la idea de que cualquier anticonvulsivo sería un estabilizador del humor especialmente para la manía. Sin embargo, esto no ha demostrado ser el caso (Tabla 7-3), ya que no todos los anticonvulsivos actúan por los mismos mecanismos farmacológicos, como se explica más adelante. Estos agentes para la manía o la depresión bipolar están mejor clasificados por su mecanismo farmacológico de acción en los canales iónicos, que como "estabilizadores del humor" o "anticonvulsivos". A continuación se tratan numerosos estabilizadores del humor que también son anticonvulsivos, incluyendo no sólo los que tienen una eficacia probada en diferentes fases del trastorno bipolar, sino también los de dudosa eficacia en trastorno bipolar (Tabla 7-3).

Tabla 7-3 Anticonvulsivos estabilizadores del humor

Agente	Supuestas acciones clínicas				
	Epilepsia	Orientado a manía		Orientado a depresión	
		Tratar desde arriba	Estabilizar desde arriba	Tratar desde abajo	Estabilizar desde abajo
Valproato	++++	++++	++	+	+/-
Carbametanfetamina	++++	++++	++	+	+/-
Lamotrigina	++++	+/-	++++	+++	++++
Oxcarbazepina/ licarbazepina	++++	++	+	+/-	+/-
Riluzol	+	+	+/-		
Topiramato	++++	+/-	+/-		
Gabapentina	++++	+/-	+/-		
Pregabalina	++++	+/-	+/-		

Anticonvulsivos con eficacia demostrada en el trastorno bipolar

Ácido valproico (valproato, valproato sódico)

Como es el caso de todos los anticonvulsivantes. el mecanismo exacto de acción del ácido valproico (también valproato sódico o valproato) es incierto; sin embargo, casi se conoce aún menos acerca del mecanismo de acción del valproato que del de muchos otros anticonvulsivantes. Aquí se expondrán varias hipótesis que se resumen en las Figuras 7-75 a 7-78. Al menos existen tres posibilidades para explicar cómo actúa el ácido valproico: inhibiendo canales de sodio sensibles a voltaje (Figura 7-76), potenciando las acciones del neurotransmisor ácido γ-aminobutírico (GABA) (Figura 7-77) y regulando cascadas de transducción de señal (Figura 7-78). No se sabe si estas acciones explican el efecto estabilizador del humor, las acciones anticonvulsivantes, las acciones antimigraña o los efectos adversos del ácido valproico. Obviamente, esta simple molécula tiene múltiples y complejos efectos clínicos; las investigaciones actuales están dirigidas a determinar cuáles de las distintas posibilidades explican el efecto estabilizador del ácido valproico, de esta manera se podrían desarrollar nuevos agentes con mayor eficacia y menos efectos adversos actuando sobre los mecanismos farmacológicos específicos para el trastorno bipolar.

Una hipótesis para explicar el efecto antimaníaco estabilizador del humor es la posibilidad de que el valproato actúe disminuyendo el exceso de neurotransmisión mediante la disminución del flujo de iones a través de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs) (Figura 7-76). Los VSSCs se exponen en el Capítulo 3 y se ilustran en las Figuras 3-19 a 3-21. No se ha podido determinar un locus molecular específico para el valproato, pero es posible que el valproato pueda cambiar la sensibilidad de los canales de sodio alterando



Figura 7-75 Ácido valproico. Aquí se muestra un icono de las acciones farmacológicas del ácido valproico, un anticonvulsivante empleado en el tratamiento del trastorno bipolar. El ácido valproico (también valproato) puede actuar interfiriendo con los canales de sodio sensibles a voltaje, potenciando las acciones inhibidoras del ácido aminobutírico (GABA) y regulando las cascadas de transducción de señal, aunque no está claro cuáles de estas acciones pueden estar relacionadas con la estabilización del humor. El valproato puede también interactuar con otros canales iónicos, como con los canales iónicos de calcio sensibles a voltaje, y también bloquea indirectamente las acciones del glutamato. (Glu).

Posibles zonas de acción del valproato en los VSSCs

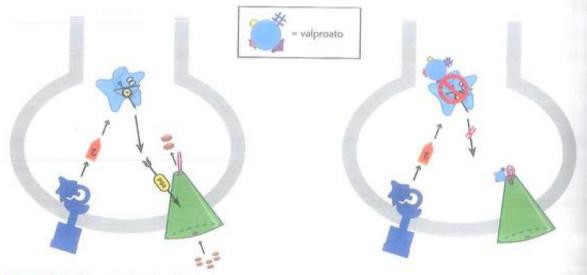


Figura 7-76 Posibles zonas de acción del valproato en los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs). El valproato puede ejercer efectos antimaníacos cambiando la sensibilidad de los VSSCs, quizá uniéndose directamente a subunidades del canal o inhibiendo las enzimas fosforilantes que regulan la sensibilidad de estos canales iónicos. La inhibición de los VSSCs daría lugar a una reducción del influjo de sodio y, esto a su vez, a la reducción de la neurotransmisión excitadora glutamatérgica, lo que es un posible mecanismo eficaz para la manía.

Posibles zonas de acción del valproato sobre el GABA

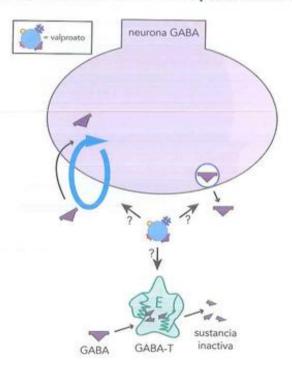


Figura 7-77 Posibles zonas de acción del valproato sobre el ácido gamma aminobutírico (GABA). Los efectos antimaníacos del valproato pueden ser debidos a la potenciación de la neurotransmisión gabaérgica, quizá mediante la inhibición de la recaptación de GABA, potenciando su liberación o interfiriendo en el metabolismo del GABA a través de la GABA-T (GABA transaminasa).

la fosforilación de los VSSCs uniéndose directamente al canal, a sus unidades de regulación o mediante la inhibición de enzimas fosforilantes (Figura 7-76). Si pasa menos sodio al interior de la neurona, se produce una disminución de liberación de glutamato, y por tanto a una menor neurotransmisión excitadora, pero esto sólo en teoría. Puede haber efectos adicionales del valproato sobre otros canales iónicos sensibles a voltaje, pero estas acciones apenas han sido caracterizadas y pueden estar relacionadas tanto con efectos adversos como con efectos terapéuticos.

Otra idea es que el valproato potencia las acciones del GABA, tanto incrementando su liberación, como disminuyendo su recaptación o ralentizando su inactivación metabólica (Figura 7-77). Todavía se desconoce el lugar de acción en el que el valproato causa la potenciación del GABA, pero hay evidencias de que los efectos del valproato sobre las cascadas de segundo mensajero en última instancia resultan en una mayor actividad del GABA y, por tanto, en mayor neurotransmisión inhibitoria, lo que posiblemente se relaciona con su acción antimaníaca.

Por último, en los últimos años se ha descrito un importante número de acciones sobre las cascadas de transducción de señal (Figura 7-78). Como el litio, el valproato es un posible inhibidor de la GSK-3, pero además puede actuar sobre otros lugares de las cascadas metabólicas: desde el bloqueo de la fosfoquinasa C (PKC)

y el sustrato de quinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS), a la activación de varias señales que promueven acciones de neuroprotección y plasticidad a largo plazo, como la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK quinasa), el gen de la proteína citoprotectora del linfoma/leucemia de células B-2 (BCL2), el GAP43, y otros (Figura 7-78). Los efectos de estas cascadas de transducción de señal se están aclarando hoy día, y todavía no se sabe cuáles de estos posibles efectos del valproato podrían ser relevantes en las acciones de estabilización del humor.

La efectividad del valproato en la fase aguda maníaca del trastorno bipolar está probada. Además, es habitualmente usado a largo plazo para prevenir la recurrencia de la manía, aunque sus efectos profilácticos no han sido adecuadamente establecidos (Tabla 7-3). Las acciones antidepresivas del valproato no han sido bien establecidas ni han sido convincentemente demostradas las acciones estabilizadoras contra episodios depresivos recurrentes. Algunos expertos creen que el ácido valproico es más efectivo que el litio para los casos de ciclación rápida y para los episodios mixtos de manía. En realidad, tales episodios son muy difíciles de tratar y las combinaciones de dos o más estabilizadores del humor, incluyendo litio más valproato, son empleadas habitualmente. Por razones de eficacia, sería conveniente aumentar la dosis, pero ningún fármaco actúa cuando el paciente se niega a tomarlo, y el ácido valproico

Posibles zonas de acción del valproato en las cascadas de transducción de señal descendente

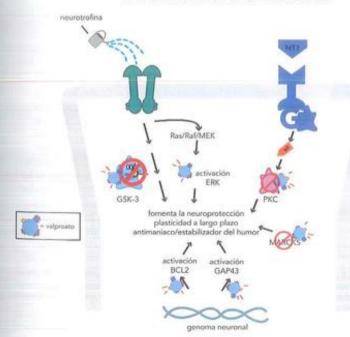


Figura 7-78 Posibles zonas de acción del valproato en las cascadas de transducción de señal descendente. El valproato ha demostrado tener múltiples efectos sobre las cascadas de transducción de señal posteriores, lo que podría intervenir en sus efectos antimaníacos. El valproato inhibe la glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK-3), la proteína quinasa C (PKC) y el sustrato de guinasa C rica en alanina miristoilada (MARCKS). Además, el valproato activa señales que fomentan la neuroprotección y la plasticidad a largo plazo, como la guinasa regulada por señal extracelular (ERK), el gen citoprotector proteina 2 de la leucemia/ linfoma de células B (BCL2) y GAP43.

tiene a menudo efectos secundarios inaceptables como alopecia, aumento de peso y sedación. Algunos de estos inconvenientes pueden ser evitados si se disminuye la dosis, pero esto generalmente conlleva una disminución de la eficacia; por lo que, cuando el valproato es administrado a dosis bajas, puede que sea necesario combinarlo con otro estabilizador del humor. Otros efectos adversos están relacionados con la exposición crónica más que con la dosis administrada y estos no pueden ser evitados con la reducción de la dosis. Estos incluyen advertencias relativas a la médula ósea, hepáticas y pancreáticas, toxicidad fetal como defectos del tubo neural, aumento de peso y complicaciones metabólicas y posíble riesgo de amenorrea y ovarios poliquísticos en mujeres en edad fértil. En este grupo de mujeres se asocia al tratamiento con ácido valproico un síndrome caracterizado por trastornos de la menstruación, ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo, obesidad y resistencia a la insulina.

Carbamazepina

La carbamazepina (Figura 7-79) en realidad fue el primer anticonvulsivante en mostrarse efectivo en la

unidad alfa del canal de Na+

carbamazepina

Figura 7-79 Carbamazepina. Aquí se muestra un icono que representa las acciones farmacológicas de la carbamazepina, un anticonvulsivante empleado en el trastorno bipolar. La carbamazepina puede actuar uniéndose a la subunidad a de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSC) y podría tener acciones sobre otros canales iónicos de calcio y de potasio. Mediante la interferencia en los canales iónicos sensibles a voltaje, la carbamazepina puede potenciar la acción inhibitoria del ácido gamma aminobutrirco (GABA).

fase maníaca del trastorno bipolar, pero no recibió la aprobación de la FDA estadounidense hasta hace poco con una formulación de liberación controlada y administración en dosis única diaria. Aunque tanto el ácido valproico como la carbamazepina actúan sobre la fase maníaca del trastorno bipolar (Tabla 7-3), parece que tienen mecanismos de acción diferentes y también diferentes perfiles de efectos secundarios. Se cree que la carbamazepina actúa bloqueando canales de sodio sensibles a voltaje (VSSC) (Figura 7-80) en una zona en el interior del propio canal que se conoce como subunidad alfa de los VSSC. Los VSSC han sido expuestos en el Capítulo 3 e ilustrados en las Figuras 3-19 a 3-21. La acción hipotética de la carbamazepina sobre la subunidad alfa de los VSSC es diferente de la acción del valproato sobre estos canales de sodio (Figura 7-80), pero compartida con los anticonvulsivantes oxcarbazepina y eslicarbazepina, el metabolito activo de la oxcarbazepina.

Aunque tanto la carbamazepina como el valproato son anticonvulsivantes y son empleados para tratar la manía desde arriba, hay muchas diferencias entre estos dos agentes. Por ejemplo, el valproato tiene efectividad probada en la migraña, mientras que la carbamazepina tiene efectividad probada en el dolor neuropático. Además, la carbamazepina tiene un perfil de efectos secundarios diferente al del valproato, como efectos supresores sobre la médula ósea, lo que requiere la monitorización de recuentos sanguíneos, y una notable inducción de la enzima 3A4 del citocromo P450. La carbamazepina es sedante y puede causar toxicidad fetal, provocando defectos en el tubo neural.

Lamotrigina

La lamotrigina (Figura 7-81) está aprobada como "estabilizador del humor" para indicaciones clínicas completamente diferentes que los anticonvulsivantes estabilizadores del humor valproato y carbamazepina. lo que indica que no todos tienen las mismas acciones terapéuticas en trastorno bipolar. Lamotrigina no está aprobada para tratar manía o depresión en trastorno bipolar, pero está aprobada para prevenir la recurrencia de manía y depresión en trastorno bipolar. Son varias las curiosidades acerca de la lamotrigina como estabilizador del humor. Primero, la FDA no ha aprobado su uso en depresión bipolar, aunque la mayoría de los expertos cree que la lamotrigina es útil para esta indicación. Un segundo aspecto interesante acerca de la lamotrigina, es que aunque tiene algunos mecanismos de acción que se solapan con los de la carbamazepina, concretamente la unión a la conformación de canal abierto de los VSSC (Tabla 7-82), no está aprobada para la manía bipolar. Quizá sus acciones en los VSSC no son lo suficientemente potentes, o quizá el largo periodo



Figura 7-80 Zona de unión de la carbamazepina. Se cree que la carbamazepina tiene una zona de unión localizada en la conformación del canal de sodio sensible a voltaje (VSSC).

lamotrigina

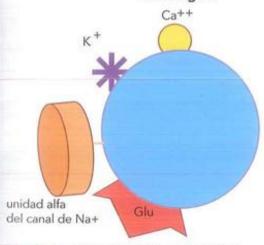


Figura 7-81 Lamotrigina. Aquí se muestra un icono de las acciones farmacológicas de lamotrigina, un anticonvulsivante empleado en el tratamiento del trastorno bipolar. La lamotrigina parece actuar bloqueando la subunidad alfa de los canales de sodio sensibles a voltaje (VSSC) y podría también tener acciones en otros canales iónicos para el calcio y el potasio. Se cree también que la lamotrigina reduce la liberación del neurotransmisor excitador glutamato.

Posibles zonas de acción de la lamotrigina en la liberación de glutamato

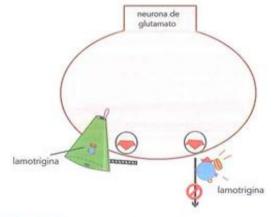


Figura 7-82 Posibles zonas de acción de la lamotrigina en la liberación de glutamato. Es posible que la lamotrigina reduzca la liberación de glutamato a través del bloqueo de canales de sodio sensibles a voltaje (VSSC). Alternativamente, la lamotrigina puede tener estos efectos mediante acciones sinápticas adicionales que no han sido todavía identificadas.

de ajuste requerido para iniciar el tratamiento hace que sea difícil que muestre alguna efectividad en la manía, que generalmente requiere fármacos que actúen rápidamente. Un tercer aspecto de la lamotrigina, que es inusual para un antidepresivo estabilizador del humor, es su perfil de tolerabilidad. La lamotrigina es generalmente bien tolerada a diferencia de otros anticonvulsivantes, excepto por su propensión a causar rash cutáneo, incluyendo (infrecuentemente) el síndrome de Stevens-Johnson (necrólisis epidérmica tóxica), que conlleva un considerable riesgo vital. El rash cutáneo causado por la lamotrigina puede ser minimizado con un ajuste muy lento del fármaco durante el inicio de la terapia, evitando o manejando las posibles interacciones farmacológicas, como con el valproato, que eleva los niveles de lamotrigina, y sabiendo cómo identificar y manejar este grave rash cutáneo; esto incluye el ser capaz de distinguirlo de otros tipos de rash benigno (ver el apartado dedicado a la lamotrigina en Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor). Finalmente, la lamotrigina parece tener una propiedad única en su mecanismo de acción (Figura 7-82). Se trata de su capacidad para disminuir la liberación del neurotransmisor excitador glutamato. No está claro si esta acción es consecuencia del bloqueo de la activación de los VSSCs (Figura 7-82) o si es una acción sináptica adicional. La reducción de la neurotransmisión excitadora glutamatérgica, especialmente si esta es excesiva en la depresión bipolar, puede ser una acción única de la lamotrigina y podría explicar por qué tiene un perfil clínico diferente como estabilizador del humor desde abajo en depresión bipolar.

Anticonvulsivos con eficacia inclerta o dudosa en el trastorno bipolar

Oxcarbazepina/eslicarbazepina

La oxcarbazepina está estructuralmente relacionada con la carbamazepina, pero no es un metabolito de la carbamazepina. La oxcarbazepina no es la forma activa del fármaco sino un profármaco que inmediatamente es transformado en su derivado 10-hidroxi, también llamado derivado monohidroxi; más recientemente ha sido denominado licarbazepina. La forma activa de la licarbazepina es el enantiómero S, conocido como eslicarbazepina. De esta manera la oxcarbazepina realmente actúa tras su conversión en eslicarbazepina, actualmente disponible como anticonvulsivante.

La oxcarbazepina es bien conocida como anticonvulsivante con un presunto mecanismo de acción igual al de la carbamazepina, a saber, la unión a la conformación del canal abierto del VSSC en un lugar en el interior del propio canal denominado subunidad alfa (Figura 8-9). Sin embargo, la oxcarbazepina parece diferir en algunos aspectos importantes de la carbamazepina, como su menor efecto sedante, la menor toxicidad medular y también tiene menos interacciones con el CYP 3A4, haciendo que sea un agente mejor tolerado y más fácil de dosificar. Pero por otro lado, la oxcarbazepina nunca ha demostrado eficacia como estabilizador del humor. No obstante, dado su mecanismo de acción supuestamente similar y mejor perfil de tolerabilidad, la oxcarbazepina ha sido utilizada "fuera de ficha" por muchos clínicos, especialmente en la fase maníaca del trastorno bipolar.

Topiramato

El topiramato es otro compuesto aprobado como anticonvulsivante y para la migraña, y recientemente en combinación con bupropión para la pérdida de peso en obesidad. El topiramato ha sido ensayado también en trastorno bipolar, pero los resultados han sido ambiguos (Tabla 7-3). Si parece estar asociado a la pérdida de peso y a veces se administra como coadvuvante a otros estabilizadores del humor que causan aumento de peso, pero esto puede causar una inaceptable sedación en algunos pacientes. El topiramato también se está probando en diversos trastornos por abuso de sustancias. incluyendo el abuso de estimulantes y el alcoholismo. Sin embargo, el topiramato no es claramente efectivo como estabilizador del humor, ni por la evidencia basada en ensayos aleatorizados controlados (que no son consistentemente positivos) ni por la experiencia en la práctica clínica.

Gabapentina y pregabalina

Estos anticonvulsivantes parecen tener poca o ninguna acción estabilizadora del humor, aunque son tratamientos eficaces para diversos cuadros dolorosos, desde el dolor neuropático a la fibromialgia, y diversos trastornos de ansiedad; se exponen con más detalle en los Capítulos 8 sobre ansiedad y 9 sobre dolor.

Bloqueadores del canal de calcio (Tipo-L)

Hay varios tipos de canales de calcio, no solo los canales N o P/Q vinculados a la secreción de neurotransmisores, que son el blanco de los ligandos $\alpha_2\delta$ (explicados en el Capítulo 3, Figuras 3-23 y 3-24), sino los canales L localizados en el músculo liso vascular que son el blanco de diversos fármacos antihipertensivos y antiarrítmicos comúnmente denominados "bloqueadores del canal de calcio". Los canales de tipo L se ubican en neuronas donde su función aún está siendo discutida, y hay cierta evidencia anecdótica que apunta a que los bloqueadores del canal de calcio, especialmente del tipo dihidropiridina, podrían ser útiles para algunos pacientes con trastorno bipolar.

Riluzol

Este agente tiene acciones anticonvulsivantes en los modelos preclínicos, pero fue desarrollado para ralentizar la progresión de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA o enfermedad de Lou Gerhig). En teoría, el riluzol se une a los VSSC e impide la liberación de glutamato con un mecanismo de acción similar al postulado para la lamotrigina (Figura 7-82). La idea es que disminuyendo la liberación de glutamato en la ELA se podría prevenir la supuesta excitotoxicidad que causa la muerte de neuronas motoras en esta enfermedad. La excesiva actividad glutamatérgica puede no solo ocurrir en la ELA sino que también es una destacada hipótesis de la desregulación de la neurotransmisión en el trastorno bipolar, aunque no necesariamente tan grave como para causar una pérdida neuronal extendida.

Las combinaciones son la norma para tratar el trastorno bipolar

Dado el decepcionante número de pacientes que alcanzan una respuesta satisfactoria en el trastorno bipolar con monoterapia, los tratamientos combinados son más la norma que la excepción en los pacientes bipolares. Aunque el tratamiento de primera línea puede ser alguno de los agentes serotoninérgicos/dopaminérgicos, si éste no logra controlar adecuadamente la manía, puede añadirse otro tratamiento para la manía, como el valproato o el litio (Figura 7-83). Por otra parte, si los agentes serotoninérgicos/dopaminérgicos no logran controlar adecuadamente la depresión, puede añadirse lamotrigina o, de forma controvertida, un inhibidor de la recaptación de monoamina (Figura 7-83). El objetivo son

cuatro tratamientos para la remisión más completa de los sintomas: tratar desde arriba y estabilizar desde arriba (Figura 7-7) y tratar desde abajo y estabilizar desde abajo (Figura 7-8).

FUTUROS TRATAMIENTOS PARA TRASTORNOS DEL HUMOR

Dextrometorfano-Bupropión y Dextrometorfano-Quinidina

Como va se ha comentado, uno de los avances más interesantes en el tratamiento de la depresión unipolar resistente en los últimos años ha sido la observación de que infusiones de dosis subanestésicas de ketamina o la administración intranasal de esketamina pueden ejercer un efecto antidepresivo inmediato y, a menudo, pueden reducir inmediatamente los pensamientos suicidas. Dado que los efectos no suelen mantenerse más allá de unos pocos días, los investigadores han buscado agentes orales similares a la ketamina que puedan tener un inicio rápido, eficacia mantenida, mayor facilidad de administración y mejor tolerabilidad en pacientes con enfermedades resistentes al tratamiento. Se están desarrollando varias de estas posibilidades, a saber varios antagonistas de NMDA con propiedades farmacológicas adicionales. Un agente combina el antagonista del NMDA dextrometorfano con el inhibidor del CYP450 2D6 y IRND bupropión (también conocido como AXS-05), y

Combinaciones para el trastorno bipolar

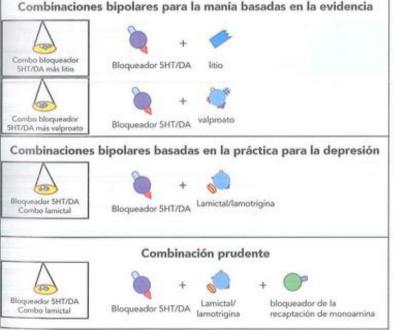


Figura 7-83 Combinaciones para trastorno bipolar. La mayoria de los pacientes con trastorno bipolar requerirán tratamiento con dos o más agentes. Las combinaciones con más evidencia para la manía incluyen la adición de un antagonista de la serotonina/dopamina al litio o al valproato. Las combinaciones que no están bien estudiadas en ensayos controlados pero que tienen alguna evidencia basada en la práctica para la depresión incluyen un antagonista de serotonina/dopamina más lamotrigina. Aunque es controvertido, algunos clínicos añaden un inhibidor de la recaptación de monoamina a un antagonista de serotonina/dopamina para la depresión bipolar.

el otro combina el dextrometorfano con el inhibidor del CYP450 2D6 (Figura 7-84). Esta última combinación va ha sido aprobada para tratar la risa y el llanto patológicos y el afecto pseudobulbar. Una versión más reciente de esta combinación ha deuterado la molécula de dextrometorfano y alterado la dosis de quinidina (Figura 7-85). La deuteración prolonga la vida media de un compuesto y permite la patente para el desarrollo comercial (la deuteración de la tetrabenazina se comentó anteriormente en el Capítulo 5, en la sección sobre el tratamiento de la discinesia tardía y se ilustra en la Figura 5-11B). Aunque está claro que el dextrometorfano tiene una afinidad clínicamente relevante al receptor NMDA otras propiedades de unión están menos definidas. incluyendo la unión al receptor σ, la inhibición de la TSER y la unión débil a µ-opioide (Figura 7-84). En cuanto a todos los antagonistas del receptor NMDA estudiados para la depresión resistente al tratamiento, no está claro qué subtipos de receptores NMDA son activados por el dextrometorfano, cuáles son los más importantes, y qué supone el papel de la unión de σ, o μ-opioides en la acción antidepresiva rápida.

El dextrometorfano se metaboliza rápidamente por CYP450 2D6, lo que dificulta la obtención de niveles sanguíneos terapéuticos tras la administración oral sin la

administración concomitante de un inhibidor del CYP450 2D6. Cada producto combinado añade un inhibidor de 2D6 (Figura 7-84). La quinidina es un inhibidor de la 2D6 a dosis por debajo de sus acciones cardiovasculares, y el bupropión no sólo es un IRND (Figuras 7-34 y 7-35) sino también un inhibidor de 2D6. En el caso del bupropión, como se ha comentado anteriormente e ilustrado en las Figuras 7-34 y 7-35, además de la inhibición de 2D6, existe el mecanismo antidepresivo asociado a las monoaminas de los IRNDs (Figura 7-84) con el potencial de sinergia con el mecanismo antagonista del NMDA del dextrometorfano Ambos productos combinados se están probando para la depresión resistente al tratamiento, con resultados iniciales prometedores, especialmente el dextrometorfanobupropión, para el que la FDA de EE.UU. ha concedido el estatus de terapia innovadora para el trastorno depresivo mayor y la designación de vía rápida para la depresión resistente al tratamiento. Ambos productos combinados se están probando para la agitación en la enfermedad de Alzheimer y muestran unos resultados iniciales prometedores, especialmente el dextrometorfanobupropión, que recibió la designación de vía rápida por parte de la FDA. El tratamiento con dextrometorfanobupropión de la agitación en la demencia se discute más a fondo en el Capítulo 12 sobre la demencia.

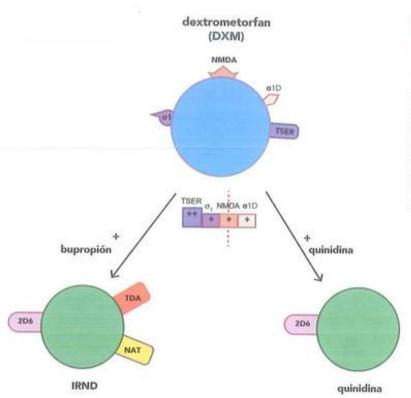


Figura 7-84 Dextrometorfanobupropión y dextrometorfanoquinidina. El dextrometorfano es un débil antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), con mayor afinidad con el transportador de serotonina (TSER) y los receptores a. Se metaboliza rápidamente por el CYP450 2D6, lo que dificulta la consecución de niveles terapéuticos en sangre sin la administración concomitante de un inhibidor del CYP450 2D6. El dextrometorfano se está estudiado en combinación con el inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND), que también inhibe el CYP450 2D6 y en combinación con el inhibidor del CYP450 2D6 quinidina.

Dextrometorfano deuterado (Deu-DXM)

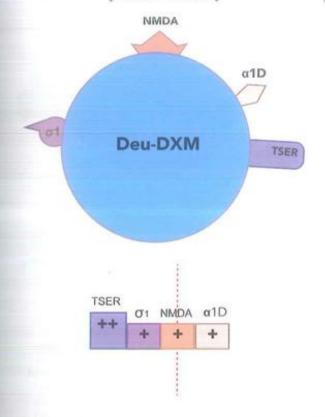


Figura 7-85 Dextrometorfano deuterado. Hay formulación deuterada de dextrometorfano en combinación con quinidina en desarrollo. La deuteración prolonga la vida media del dextrometorfano, lo que a su vez afecta a la dosis necesaria de quinidina.

Dextrometadona

La metadona es una mezcla racémica de dextro y levometadona y se administra por vía oral como agonista μ-opioide para el tratamiento asistido con medicamentos del trastorno por consumo de opiáceos. La actividad µ-opioide reside principalmente en el levo enantiómero, y el dextro enantiómero tiene un antagonismo de NMDA relativamente más potente, sin una actividad agonista μ-opioide tan potente. El dextro enantiómero (Figura 7-86) está en desarrollo clínico como tratamiento de inicio rápido de la depresión mayor, con unos resultados clínicos prometedores. Al igual que en el caso de los antagonistas de NMDA para la depresión resistente al tratamiento (es decir, ketamina esketamina y dextrometorfano), la importancia relativa del antagonismo de NMDA, los receptores específicos de NMDA y las consecuencias posteriores del antagonismo de NMDA se están aclarando ahora, incluyendo las posibles diferencias entre los distintos antagonistas del NMDA. Además, las propiedades de cada uno de estos agentes, incluida la dextrometadona, están menos

definidas, como la unión al receptor σ_1 inhibición del TSER y una débil unión al μ -opioide (Figura 7-86). (Figura 7-86). (Figura 7-86). Es posible que estos agentes no actúen simplemente como antagonistas del NMDA, sino que se produzca algún grado de actividad agonista μ -opioide que pueda guiar a los dímeros de los receptores NMDA y μ aprovechando sus acciones opuestas, para crear un mayor efecto NMDA en presencia de la estimulación μ que en ausencia de ella. Esto es un caso de estudio con mucho camino por delante, intentando aclarar el mecanismo de la respuesta antidepresiva rápida asociada al antagonismo del NMDA y cuál es la cartera óptima de acciones de los receptores.

Psicoterapia asistida por alucinógenos

La psicoterapia ha competido tradicionalmente con la psicofarmacología. Más recientemente, la psicoterapia y la psicofarmacología han llegado a considerarse complementarias y la mayoría de los buenos prescriptores de salud mental practican también la psicoterapia. Desde hace tiempo se reconoce

Dextrometadona

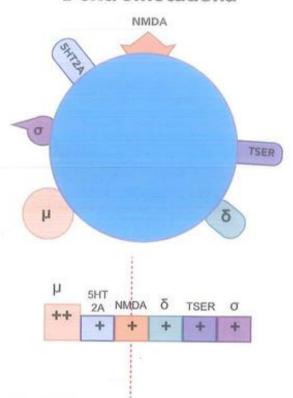


Figura 7-86 Dextrometadona. La metadona consta de dos enantiómeros, dextro y levo. El enantiómero levo es un potente agonista del receptor μ-opioide, mientras que el enantiómero dextro tiene un potente agonismo de los μ-opioides y también es antagonista del N-metil-D-aspartato (NMDA). El enantiómero dextro de la metadona, la dextrometadona, está en desarrollo clínico como tratamiento de inicio rápido para el trastorno depresivo mayor.

que el uso de la psicoterapia y la medicación puede ser sinérgico para muchos pacientes en términos de eficacia terapéutica y resultados favorables a largo plazo, tal vez por compartir algunos vínculos neurobiológicos comunes, ya que ambos pueden cambiar los circuitos cerebrales. La investigación preclínica documenta cada vez más la psicoterapia como una forma de aprendizaje que puede inducir cambios epigenéticos en los circuitos cerebrales, lo que puede mejorar la eficacia del procesamiento de la información en las neuronas que funcionan mal para mejorar los síntomas de los trastornos psiquiátricos, al igual que los fármacos. Una reciente explotación clínica de la combinación de la psicoterapia con la psicofarmacología es una resurrección del uso de

MDMA 3,4-metilenodioximetanfetamina



Figura 7-87 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA). La MDMA es un derivado de la anfetamina. La anfetamina es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND) con una inhibición adicional de TVMA2 que provoca una mayor liberación de dopamina. La MDMA es un inhibidor de la serotonina, con una inhibición adicional de TVMA2 que provoca una mayor liberación de serotonina. La MDMA es interesante para el TEPT, la ansiedad y la depresión resistente al tratamiento.

alucinógenos para inducir un estado de disociación en el que el paciente puede ser más susceptible de recibir una aportación psicoterapéutica. Una idea es la de proporcionar una mayor comprensión y claridad de los recuerdos suprimidos subvacentes. Otra idea es utilizar la reexperimentación de recuerdos guiada por la psicoterapia, junto con técnicas para interferir con la reconsolidación de los recuerdos traumáticos para "olvidarlos". Los estudios con animales muestran que los recuerdos inicialmente se consolidan en archivos de memoria relativamente permanentes, pero se vuelven lábiles cuando se reactivan, y si no se reconsolidan después de tener o modificar ese recuerdo, en teoría se puede borrar. Ese es el objetivo de algunos tipos de psicoterapias asistidas por alucinógenos: evitar la reconsolidación de los recuerdos traumáticos dolorosos. Se han probado numerosos agentes en este paradigma de psicoterapia asistida por disociación, desde la ketamina a los alucinógenos MDMA y psilocibina, que se describen a continuación.

3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA)

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (Figura 7-87) es un derivado de la anfetamina que transforma a la propia anfetamina de tal modo que pasa de ser predominantemente un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina con inhibición del

psilocibina 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina

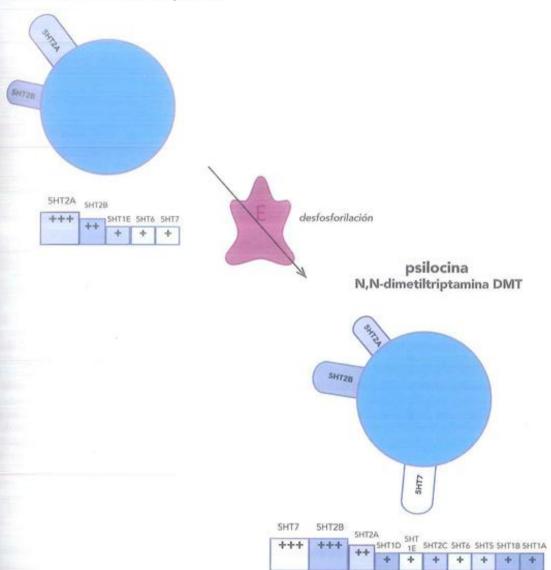


Figura 7-88 Psilocibina. El alucinógeno psilocibina es predominantemente un agonista 5HT_{3A}, con acciones en algunos receptores adicionales de serotonina. Se convierte rápidamente por desfosforilación en su metabolito activo, la psilocina. La psilocibina se está estudiando en la depresión, la ansiedad y el TEPT.

transportador vesicular de monoaminas 2 (TVMA2) que provoca una mayor liberación de dopamina (véase el Capítulo 11 y las Figuras 11-30 a 11-32), en un inhibidor de la recaptación de serotonina con la inhibición del TVMA2 que provoca también una mayor liberación de serotonina. La serotonina liberada tiene capacidad para actuar en todos los receptores de serotonina, pero parece tener una acción profunda en la estimulación del receptor ${\rm 5HT_{2A}}$ a diferencia de otros alucinógenos.

La razón por la que MDMA puede ser útil en psicoterapia es que puede producir sentimientos de

aumento de energia, placer y calor emocional, y puede promover la confianza y la cercanía, pero provocar distorsiones y alucinaciones de percepción sensorial y temporal. La MDMA, también conocida como "Extasis" o "Molly" (argot para Molecular), fue en su día popular en los clubes nocturnos y en las "raves" (fiestas de baile que duran toda la noche). Su acción agonista en los receptores 5HT,, puede ser responsable del aumento de la temperatura corporal que puede producirse después de tomar MDMA, produciendo daños en los órganos e incluso la muerte, especialmente cuando se baila toda la noche y cuando hay deshidratación. La MDMA obtenida en la calle suele estar contaminada con "sales de baño" (catinonas sintéticas), metanfetamina, dextrometorfano, ketamina y/o cocaína, y a menudo se toma junto con marihuana y alcohol. La MDMA pura es obviamente lo que se estudia en la psicoterapia asistida con alucinógenos. La MDMA está en pruebas para el TEPT, la ansiedad y la angustia existencial en pacientes terminales, ansiedad social en el autismo, depresión refractaria al tratamiento, el abuso de sustancias, y más.

Psilocibina

Psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) (Figura 7-88), también conocida como alucinógeno en los "hongos mágicos", tiene una estructura similar a la del LSD (dietilamida del ácido lisérgico) y ha sido utilizada y abusada por su capacidad de provocar "viajes" alucinógenos, psicodélicos y eufóricos. La psilocibina se convierte rápidamente en su metabolito activo psilocina (N,N-dimetiltriptamina o DMT) por desfosforilación. Ambos agentes se unen a varios subtipos de receptores de serotonina (5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} y otros), pero las acciones alucinógenas de ambos agentes están más relacionadas con las acciones agonistas sobre los

receptores 5HT_{2A} (Figura 7-88), ya que los antagonistas de 5HT_{2A} (pero no los antagonistas selectivos de dopamina D₄) revierten los efectos de la psilocibina en humanos. La psicosis mediada por alucinógenos se expuso en el Capítulo 4 como una de las tres principales teorías de la psicosis y se ilustra en la Figura 4-52B. La psilocibina ha sido designada como terapia innovadora por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de la depresión. La psilocibina también está siendo ampliamente investigada para la ansiedad y la angustia existencial en pacientes enfermos terminales, el abuso de sustancias, el TEPT y otras condiciones.

RESUMEN

En este extenso Capítulo, hemos resumido los mecanismos farmacológicos de los numerosos agentes utilizados para tratar la depresión mayor unipolar, especialmente los que actúan sobre los sistemas monoaminérgicos. Más recientemente se han introducido agentes que actúan fuera del sistema monoaminérgico, concretamente en la neurotransmisión de glutamato y GABA. También se aborda la combinación de fármacos para el tratamiento de la depresión unipolar. No sólo se presenta el tratamiento de la depresión unipolar sino que se compara y contrasta con el tratamiento del trastorno bipolar, desde la manía hasta la depresión bipolar y la depresión con características mixtas. En este bloque se tratan los agentes específicos para estas condiciones, que son en su mayoría diferentes de los de la depresión unipolar. Muchos de estos mismos agentes se utilizan en el tratamiento de la psicosis y ese uso se expone en el Capítulo 5. También se introduce una breve sinopsis de los futuros tratamientos de los trastornos del humor.

Ansiedad, trauma y su tratamiento

Dimensiones sintomáticas en los trastornos de ansiedad 359

¿Cuándo se considera la ansiedad un trastorno de ansiedad? 359

Solapamiento de los síntomas de depresión mayor y de los trastornos de ansiedad 360

Solapamiento de síntomas de diferentes trastomos de ansiedad 362

La amígdala y la neurobiología del miedo 364 Los circuitos cortico-estriatales-talámico-corticales (CETC) y la neurobiología de la preocupación 365 Las benzodiacepinas como fármacos para la ansiedad 366

Ligandos Alfa-2-Delta como ansiolíticos 366

Serotonina y ansiedad 368

Hiperactividad noradrenérgica en la ansiedad 370 Condicionamiento del miedo frente a extinción del

Nuevas estrategias para el tratamiento de los trastornos de ansiedad 374

Tratamientos para los subtipos de trastornos de ansiedad 377

Trastorno de Ansiedad Generalizada 377 Trastorno de pánico 377

Trastorno de ansiedad social 377

Trastorno de estrés postraumático (TEPT) 377 Resumen 378

Este capítulo proporcionará una breve visión de conjunto de los trastornos de ansiedad y sus tratamientos. Se incluyen descripciones de cómo los diferentes subtipos de los trastornos de ansiedad se superponen entre sí y con el trastorno depresivo mayor. Las descripciones clínicas y los criterios formales para diagnosticar los subtipos de trastornos de ansiedad solo se mencionan superficialmente. El lector deberá consultar las fuentes estándar de referencia para este material. La explicación aquí presentada enfatizará cómo el descubrimiento del funcionamiento de varios circuitos cerebrales y neurotransmisores -especialmente aquellos centrados en la amígdala- afecta a nuestra comprensión de los síntomas del miedo, de la preocupación y de las memorias traumáticas.

El objetivo de este capítulo es dar a conocer al lector ideas de los aspectos clínicos y biológicos de los trastornos de ansiedad para aclarar los mecanismos de acción de los diversos tratamientos para estos trastornos. Algunos de estos tratamientos se explican extensamente en otros capítulos. Para detalles de los mecanismos de los agentes ansiolíticos usados también para el tratamiento de la depresión unipolar (inhibidores de la recaptación de monoamina), se remite al lector al Capítulo 7 sobre trastornos del humor y sus tratamientos; para los agentes que tratan la ansiedad y los trastornos traumáticos usados también para dolor crónico (como ciertos anticonvulsivantes inhibidores del canal iónico), se remite al lector al Capítulo 9. Aunque todos los trastornos psiquiátricos pueden obtener beneficios de la psicoterapia, los trastornos de ansiedad/traumáticos pueden hacerlo

de manera especialmente eficaz. En muchos casos, la psicoterapia para los trastornos de ansiedad puede ser incluso más eficaz que el tratamiento farmacológico o puede potenciar la eficacia de los ansiolíticos. Las nuevas psicoterapias destinadas a prevenir o revertir el condicionamiento y la reconsolidación del miedo se mencionan brevemente aquí, pero para más detalles sobre la psicoterapia para la ansiedad, se remite al lector a los textos de psiquiatría general y psicología clínica así como a los libros del autor que abarcan tanto la psicofarmacología como la psicoterapia (véase la lista de referencias). La discusión de la ansiedad y sus trastornos en este Capítulo hace hincapié en la neurobiología de la ansiedad y el mecanismo de acción de los fármacos para la ansiedad.

El lector deberá consultar guías farmacológicas estándar (tales como Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor) para datos concretos sobre dosis, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, y otros aspectos relevantes para la prescripción de estos fármacos en la práctica clínica.

DIMENSIONES SINTOMÁTICAS EN LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

¿Cuándo se considera la ansiedad un trastorno de ansiedad?

La ansiedad es una emoción normal en circunstancias de amenaza y se considera que forma parte de la reacción

evolutiva de supervivencia de "lucha o huida". Aunque puede ser normal o incluso adaptativo estar ansioso cuando un tigre dientes de sable (o su equivalente actual) nos está atacando, hay muchas circunstancias en las que la presencia de ansiedad constituye una mala adaptación y un trastorno psiquiátrico. La idea de la ansiedad como un trastorno psiquiátrico está evolucionando rápidamente. Se caracteriza por el concepto de síntomas nucleares de miedo y preocupación excesivos (los síntomas en el centro de los trastornos de la ansiedad de la Figura 8-1) en comparación con la depresión mayor, la cual se caracteriza por síntomas nucleares de humor deprimido o pérdida de interés (síntomas en el centro del trastorno depresivo mayor (TDM) en la Figura 8-1). Algunos trastornos relacionados con los síntomas de ansiedad, como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) ya no se clasifican como trastornos de ansiedad en algunos manuales de diagnóstico, y aquí el TOC se trata en el Capítulo 13 sobre trastornos impulsivos y compulsivos. Otros trastornos asociados a los síntomas de ansiedad, como el trastorno de estrés postraumático (TEPT) ya no se clasifican como trastornos de ansiedad en algunos manuales de diagnóstico, pero se comentan en este capítulo.

Los trastornos de ansiedad tienen un considerable solapamiento sintomático con la depresión mayor (véase estos síntomas alrededor de las características nucleares mostradas en la Figura 8-1), particularmente con las alteraciones del sueño, los problemas de concentración, la fatiga, y síntomas psicomotores/de excitación. Cada trastorno de ansiedad tiene además una gran cantidad de síntomas que se solapan con otros trastornos de ansiedad (de la Figura 8-2 a la 8-5; y Figura 10-30). Los trastornos de ansiedad conllevan además una gran comorbilidad, no solo con la depresión mayor sino también entre ellos, ya que muchos pacientes tienen con el tiempo un segundo o incluso un tercer trastorno de ansiedad concomitante (Figura 8-2 a 8-5). Finalmente, los trastornos de ansiedad son con frecuencia comórbidos de otras muchas patologías como el abuso de sustancias, el trastorno

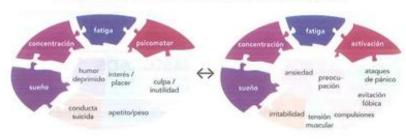
de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno bipolar, trastornos del dolor, trastornos del sueño, y más.

¿Qué es, por tanto, un trastorno de ansiedad? Todos estos trastornos parecen mantener las características nucleares de alguna forma de ansiedad o miedo unida a alguna forma de preocupación, pero con el tiempo su historia natural los transforma de uno en otro, evolucionan hacia una expresión sindrómica completa de los síntomas de los trastornos de ansiedad (Figura 8-1) y después, descienden a niveles subsindrómicos solo para reaparecer otra vez como el trastorno de ansiedad original, un trastorno de ansiedad diferente (Figura 8-2 a 8-5) o una depresión mayor (Figura 8-1). Si todos los trastornos de ansiedad comparten síntomas nucleares de miedo y preocupación (Figura 8-1 y 8-6) y, como se explica más tarde en este capítulo, todos se tratan básicamente con los mismos fármacos, incluvendo muchos de los fármacos que tratan la depresión mayor, las preguntas que surgen son: ¿Cuál es la diferencia entre un trastorno de ansiedad y otro? ¿Cuál es la diferencia entre la depresión mayor y los trastornos de ansiedad? ¿Todos estos conceptos realmente diferencian trastornos o son simplemente diferentes aspectos de la misma enfermedad?

Solapamiento de los síntomas de depresión mayor y de los trastornos de ansiedad

Aunque los síntomas nucleares de la depresión mayor (humor deprimido o pérdida de interés) difieren de los síntomas nucleares de los trastornos de ansiedad (ansiedad/miedo y preocupación), existe un gran solapamiento de los otros síntomas considerados diagnósticos de un episodio depresivo mayor y de distintos trastornos de ansiedad (Figura 8-1). Estos síntomas solapados incluyen problemas de sueño, concentración, y fatiga además de síntomas psicomotores/de excitación (Figura 8-1). Es por tanto fácil de ver cómo la ganancia o la pérdida de tan sólo unos pocos síntomas adicionales puede transformar un episodio depresivo mayor en un trastorno de ansiedad

Solapamiento del TDM y los trastornos de ansiedad



trastomo depresivo mayor

trastomos de ansiedad

Figura 8-1 Solapamiento del trastorno depresivo mayor y los trastornos de ansiedad. Aunque los síntomas nucleares de los trastornos de ansiedad (ansiedad y preocupación) se diferencian de los síntomas principales de la depresión mayor (falta de interés y humor deprimido), existe un considerable solapamiento con el resto de los síntomas asociados a estos trastornos (compárese el puzle de "los trastornos de ansiedad" de la derecha con el puzle del "TDM" de la izquierda). Por ejemplo, la fatiga, las alteraciones del sueño y los problemas de concentración son comunes a ambos tipos de trastornos.

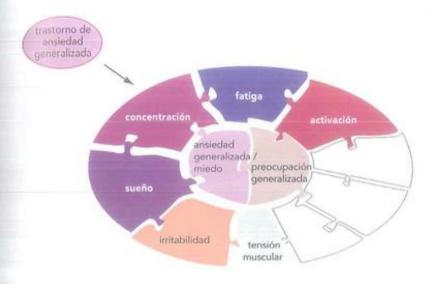


Figura 8-2 Trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Aquí se muestran los sintomas tipicamente asociados al TAG. Estos incluyen los sintomas nucleares de ansiedad generalizada y preocupación así como incremento de la excitación, fatiga, dificultades de concentración, problemas de sueño, irritabilidad y tensión muscular. Algunos de estos sintomas, incluyendo los sintomas nucleares, también se presentan en otros trastornos de ansiedad.

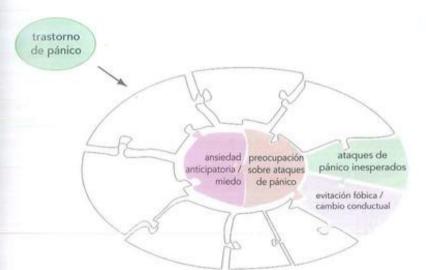


Figura 8-3 Trastorno de pánico. Aquí se muestran los sintomas característicos de los trastornos de pánico e incluyen los sintomas principales de ansiedad anticipatoria así como preocupación por los ataques de pánico; los sintomas asociados son los inesperados ataques de pánico en si mismos y la evitación fóbica u otros cambios conductuales asociados a la preocupación por los ataques de pánico.

(Figura 8-1) o un trastorno de ansiedad en otro (Figuras 8-2 a 8-5).

Desde un punto de vista terapéutico, el diagnóstico específico dentro de este espectro de trastornos puede ser poco relevante (Figuras 8-1 a la 8-5). Es decir, los tratamientos psicofarmacológicos pueden no ser muy diferentes para un paciente que actualmente tiene un episodio depresivo mayor más síntomas de ansiedad (pero no un trastorno de ansiedad) respecto a un paciente que actualmente tiene un episodio depresivo mayor más un trastorno de ansiedad comórbido con todos los criterios de síntomas de ansiedad. Aunque puede ser útil hacer diagnósticos específicos para seguir a los

pacientes en el tiempo y para documentar la evolución de los síntomas, el énfasis desde un punto de vista psicofarmacológico para los pacientes con cualquiera de estos trastornos se centra cada vez más en disponer de una estrategia terapéutica basada en los síntomas, ya que el cerebro no está organizado según el DSM, sino según circuitos con una localización topográfica de función. Es decir, tratamientos específicos pueden ser adaptados a un paciente concreto deconstruyendo cualquier trastorno que el paciente tenga en una lista de los síntomas específicos que el paciente está experimentando (ver Figuras de la 8-2 a la 8-5) y después uniendo estos síntomas a hipotéticos circuitos cerebrales disfuncionales

Trastorno de

ansiedad social

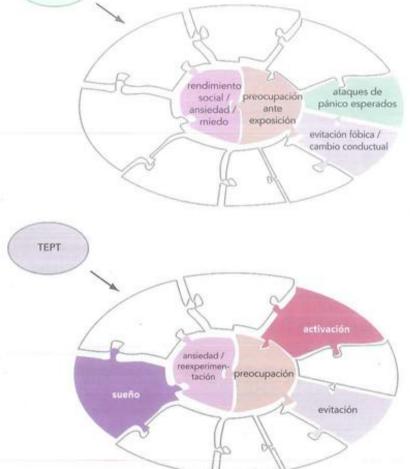


Figura 8-4 Trastorno de ansiedad social. Los sintomas del trastorno de ansiedad social aquí mostrados incluyen los sintomas nucleares de ansiedad o miedo ante el rendimiento social, más la preocupación ante una exposición social. Los sintomas asociados son los ataques de pánico que son predecibles y esperados en determinadas situaciones sociales así como la evitación fóbica de esas situaciones.

Figura 8-5 Trastomo de estrés postraumático (TEPT). Aquí se muestran los sintomas característicos del TEPT. Estos incluyen los síntomas nucleares de ansiedad mientras que el evento traumático está siendo reexperimentado así como preocupación por tener los otros síntomas del TEPT, tales como incremento de la excitación y respuestas de sobresalto, dificultades de sueño incluyendo pesadillas, y conductas evitativas. En la actualidad el TEPT se categoriza como trastorno asociado al estrés más que como trastorno de ansiedad, y se considera trastorno de hiperexcitación.

regulados por neurotransmisores específicos con objeto de seleccionar racionalmente y combinar tratamientos psicofarmacológicos para eliminar todos los síntomas y llevar al paciente a la remisión. Esto se trató ampliamente en el Capítulo 6 sobre los trastornos del humor y se ilustra en las Figuras 6-42 a 6-44.

Solapamiento de síntomas de diferentes trastornos de ansiedad

Aunque hay distintos criterios diagnósticos para los diferentes trastornos de ansiedad (de la Figura 8-2 a la 8-5), están en cambio continuo, y muchos ni siquiera consideran el trastorno obsesivo-compulsivo como trastorno de ansiedad (el TOC se trata en el Capítulo 13 sobre impulsividad). Todos ellos tienen síntomas de ansiedad/miedo que se solapan con preocupación (Figura 8-6).

Se ha conseguido un progreso considerable al entender el circuito que hay en la base de los síntomas nucleares de la ansiedad/miedo basado en una explosión de la investigación neurobiológica de la amígdala (Figuras 8-7 a 8-14). A lo largo del resto de este capítulo se describen las relaciones entre la amígdala, los circuitos del miedo, y los tratamientos para los sintomas de ansiedad y miedo dentro del espectro de los trastornos de ansiedad.

La preocupación es el segundo síntoma nuclear compartido en el espectro de los trastornos de ansiedad (Figura 8-7). Este síntoma está hipotéticamente relacionado con el funcionamiento de los circuitos córtico-estriatales-talámico-corticales (CETC). Las relaciones entre los circuitos CETC, "circuitos de la preocupación", y los tratamientos para el síntoma de la preocupación dentro del espectro de los trastornos

Ansiedad: el fenotipo

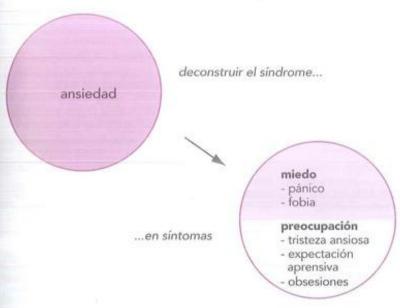


Figura 8-6 Ansiedad: el fenotipo. La ansiedad puede deconstruirse, o descomponerse, en los dos síntomas principales de miedo y preocupación. Estos sintomas están presentes en todos los trastomos de ansiedad, aunque lo que los desencadena puede ser distinto de un trastorno a otro.

Asociación de síntomas de ansiedad con regiones cerebrales y circuitos que los regulan



Figura 8-7 Uniendo síntomas de ansiedad con circuitos. La ansiedad y los síntomas de miedo (ej., pánico, fobias) se regulan por un circuito centrado en la amigdala. La preocupación, por otro lado, se regula por un circuito córtico-estriatalalámico-cortical (CETC). Estos circuitos pueden intervenir en todos los trastornos de ansiedad, con los diferentes fenotipos reflejándose no en un único circuito sino más bien en un mal funcionamiento divergente en esos circuitos.

de ansiedad se explican también en este capítulo (ver también Figuras 8-15 a 8-20). Veremos que lo que diferencia un trastorno de ansiedad de otro puede no ser la localización anatómica ni los neurotransmisores que regulan el miedo y la preocupación (Figura 8-6 y Figura 8-7) sino más bien la naturaleza específica del mal funcionamiento de estos mismos circuitos en diversos trastornos de ansiedad. Es decir, en el TAG, el mal funcionamiento de los circuitos de preocupación

en la amígdala y CETC podría ser hipotéticamente persistente, y sin remisión, pero no grave (Figura 8-2), mientras el mal funcionamiento puede ser teóricamente intermitente pero catastrófico de una forma inesperada en el trastorno de pánico (Figura 8-3) o de forma esperada en ansiedad social (Figura 8-4). El mal funcionamiento de los circuitos puede ser de origen traumático y condicionado en trastorno de estrés postraumático (TEPT: Figura 8-5).

LA AMÍGDALA Y LA NEUROBIOLOGÍA DEL MIEDO

La amigdala, un centro cerebral con forma de almendra localizado cerca del hipocampo, tiene importantes conexiones anatómicas que le permiten integrar información sensitiva y cognitiva y después determinar si habrá una respuesta de miedo. Específicamente, el afecto o sentimiento de miedo puede ser regulado a través de las conexiones recíprocas que la amígdala comparte con áreas clave del córtex prefrontal que regulan emociones, a saber el córtex orbitofrontal y el córtex cingulado anterior (Figura 8-8). No obstante, el miedo no es solo un sentimiento. La respuesta de miedo puede incluir también respuestas motoras. Dependiendo de las circunstancias y del temperamento del individuo, esas respuestas motoras pueden ser de lucha, de huida o de paralizarse en el lugar. Las respuestas motoras del miedo están reguladas en parte por conexiones entre la amígdala y la sustancia gris periacueductal (SGPA) del tallo cerebral (Figura 8-9).

Hay también reacciones endocrinas que acompañan al miedo, en parte debido a conexiones entre la amígdala y el hipotálamo, provocando cambios en el eje hipotalámico-pituitaria-adrenal (HPA) y por tanto en los niveles de cortisol. Un aumento rápido del cortisol puede aumentar la supervivencia cuando la persona se encuentra ante una amenaza real pero de

Afecto del miedo

corta duración. No obstante, una activación crónica y persistente de este aspecto de la respuesta del miedo puede llevar al incremento de la comorbilidad médica. lo que incluye tasas incrementadas de enfermedad arterial coronaria, diabetes tipo 2 e infarto cerebral (Figura 8-10), y potencialmente también atrofia hipocampal (Capítulo 6, Figura 6-30). La respiración también puede cambiar durante una respuesta de miedo, regulada en parte mediante la conexión entre la amigdala y el núcleo parabraquial del tallo cerebral (Figura 8-11). Una respuesta adaptativa al miedo es acelerar la frecuencia respiratoria en el curso de una reacción de lucha/huida para aumentar la supervivencia; en exceso, no obstante, esto puede llevar a síntomas indeseables de respiración entrecortada, exacerbación del asma, o a una falsa sensación de asfixia (Figura 8-11) -todos los cuales son comunes durante la ansiedad y especialmente durante ataques de ansiedad como los ataques de pánico.

El sistema nervioso autónomo está en consonancia con el miedo y es capaz de provocar respuestas –tales como incrementar el pulso y la tensión sanguínea para las reacciones de lucha/huida y la supervivencia durante amenazas reales – del sistema cardiovascular. Estas respuestas autonómicas y cardiovasculares están mediadas por conexiones entre la amígdala y el locus coeruleus, donde se ubican los cuerpos celulares noradrenérgicos (Figura 9-12; las neuronas noradrenérgicas se explican en el Capítulo 6 y las

CCA COF

Figura 8-8 Afecto del miedo. Los sentimientos del miedo están regulados por conexiones reciprocas entre la amígdala y el córtex cingulado anterior (CCA) y la amígdala y el córtex orbitofrontal (COF). Especificamente, es posible que la hiperactivación de estos circuitos produzca los sentimientos del miedo.

miedo

sobreactivación





Figura 8-9 Respuestas motoras del miedo. Los sentimientos de miedo pueden ser expresados mediante conductas como la evitación, que es parcialmente regulada por conexiones recíprocas entre la amigdala y la sustancia gris periacueductal (SGPA). La evitación en este sentido es una respuesta motora y puede ser análoga a paralizarse bajo una amenaza. Otras respuestas motoras son luchar o escaparse (huir) para sobrevivir a las amenazas del entorno.

Producción endocrina del miedo

hipotálamo respuesta al miedo endocrino hipotálamo † cortisol † enfermedad de la arteria coronaria † diabetes tipo 2 † apoplejía

Figura 8-10 Producción endocrina del miedo. La respuesta de miedo puede caracterizarse, en parte, por efectos endocrinos tales como incrementos del cortisol, que ocurre por la activación por la amígdala del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). Una activación prolongada del HPA y la liberación del cortisol pueden tener implicaciones significativas en la salud, tales como riesgo incrementado de daño arterial coronario, diabetes tipo 2 y apoplejía.

neuronas y vías noradrenérgicas se ilustran en la Figura 6-12 a 6-16). Cuando las respuestas autonómicas son repetitivas, cuando son provocadas de forma inapropiada o crónica como parte de un trastorno de ansiedad, puede incrementar ocasionalmente el riesgo de arteriosclerosis, isquemia cardiaca, hipertensión, infarto de miocardio, e incluso muerte súbita (Figura 8-12). Estar "muerto de miedo" puede no siempre ser una exageración o una forma de hablar... Finalmente, la ansiedad puede ser provocada internamente por recuerdos traumáticos almacenados en el hipocampo y activados por conexión con la amígdala (Figura 8-13), especialmente en circunstancias como el TEPT.

El procesamiento de la respuesta del miedo es regulado por las numerosas conexiones neuronales que fluyen dentro y fuera de la amígdala. Cada conexión utiliza neurotransmisores específicos que actúan en receptores específicos (Figura 8-14). Lo que se sabe de estas conexiones es que no solo intervienen varios neurotransmisores en la producción de síntomas de ansiedad en el nivel de la amígdala, sino que numerosos fármacos ansiolíticos tienen acciones en estos sistemas de neurotransmisores específicos para aliviar los síntomas de ansiedad y de miedo (Figura 8-14). Los reguladores neurobiológicos conocidos de la amígdala incluyen los neurotransmisores

Producción respiratoria

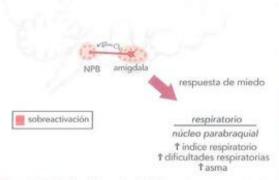


Figura 8-11 Producción respiratoria. Durante una respuesta de miedo pueden ocurrir cambios en la respiración; estos cambios están regulados por la activación del núcleo parabraquial (NPB) mediante la amigdala. Una activación inapropiada o excesiva del NPB puede llevar no solo a incrementos en el indice respiratorio, sino también a síntomas como dificultades respiratorias, exacerbación del asma, o sensación de asfixia.

GABA, serotonina y noradrenalina, y los canales de calcio regulados por voltaje. No sorprende pues, que los ansiolíticos conocidos actúen sobre estos mismos neurotransmisores para mediar sus acciones terapéuticas.

CIRCUITOS CÓRTICO-ESTRIADO-TALÁMICO CORTICALES (CETC) Y LA NEUROBIOLOGÍA DE LA PREOCUPACIÓN

El segundo síntoma nuclear de los trastornos de ansiedad, preocupación, implica a otro circuito único (Figura 8-15). La preocupación, que puede incluir tristeza ansiosa, expectativas aprensivas, pensamiento catastrófico, y obsesiones, está relacionada con los circuitos de feedback córtico-estriatales-talámico-corticales en el córtex prefrontal (Figuras 8-15 y 8-16). Algunos expertos creen que hay circuitos de feedback CETC similares que regulan los síntomas asociados a cavilaciones, obsesiones y delirios, todos síntomas correspondientes a pensamientos recurrentes. Varios neurotransmisores y reguladores modulan estos circuitos, incluyendo serotonina, GABA, dopamina, noradrenalina, glutamato y canales iónicos

Producción autonómica del miedo

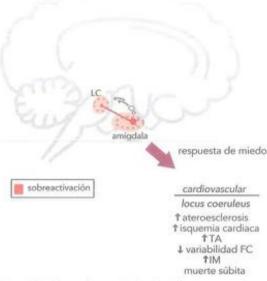


Figura 8-12 Respuesta autonómica de miedo. Las respuestas autonómicas se asocian habitualmente con sentimientos de miedo. Tales respuestas pueden ser: aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión arterial (PA), que son reguladas por conexiones reciprocas entre la amigdala y el locus coeruleus (LC). La activación a largo plazo de este circuito puede conducir a un mayor riesgo de ateroesclerosis, isquemia cardíaca, cambio en la PA, disminución de la variabilidad de la FC, infarto de miocardio (MI) o, incluso, muerte súbita.

dependientes de voltaje (Figura 8-15). Algunos de estos neurotransmisores tienen funciones reguladoras solapadas con los neurotransmisores y reguladores que modulan la amígdala (Figura 8-14).

LAS

LAS BENZODIACEPINAS COMO FÁRMACOS PARA LA ANSIEDAD

En la Figura 8-18 se muestra una visión simplificada de cómo las benzodiacepinas podrían modular la producción excesiva de la amígdala durante las respuestas de miedo en los trastornos de ansiedad. La actividad excesiva de la amígdala (mostrada en las Figuras 8-8 a 8-12 y en la Figura 8-17A) se reduce teóricamente con las benzodiacepinas. Estos agentes aumentan la inhibición fásica del ácido GABA (γ-aminobutírico) mediante la modulación alostérica positiva de los receptores GABA, postsinápticos (véase el Capítulo 6 para la explicación de la modulación alostérica positiva de las benzodiacepinas en los receptores GABA, y las Figuras 6-20 a 6-23). Las acciones ansiolíticas de las benzodiacepinas se producen hipotéticamente en los receptores GABA, localizados en la amígdala, donde las benzodiacepinas atenuarían la

El hipocampo: un distribuidor interno del miedo

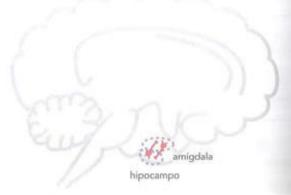


Figura 8-13 Hipocampo y reexperimentación. La ansiedad puede desencadenarse no solo por un estímulo externo sino también por la memoria individual. Las memorias traumáticas almacenadas en el hipocampo pueden activar la amígdala, provocando a la amígdala, de hecho, activar otras regiones cerebrales y generar una respuesta de miedo. Esto es llamado reexperimentación y es una característica particular del trastorno de estrés postraumático.

producción asociada al miedo, reduciendo así el síntoma del miedo (Figura 8-17B). Las benzodiacepinas que interactúan con los subtipos de receptores GABA, se analizan en el Capítulo 6 y se ilustran en las Figuras 6-19 a 6-23. Las benzodiacepinas también modulan teóricamente la salida excesiva de los circuitos de preocupación (Figura 8-18A) al potenciar las acciones de las inhibitorias en los circuitos CETC (Figura 8-18B), reduciendo así el síntoma de la preocupación.

LIGANDOS ALFA-2-DELTA COMO ANSIOLÍTICOS

Los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) y especificamente los subtipos presinápticos N y P/Q de los CCDV y su papel en la liberación excitatoria de neurotransmisores se analizan en el Capítulo 3 (ver Figuras 3-18 y 3-22 a 3-24). La gabapentina y la pregabalina, también conocidas como ligandos α,δ, dado que se unen a la subunidad α,δ de los subtipos presinápticos N v P/Q del CCDV bloquean la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato cuando la neurotransmisión es excesiva. En algunas áreas cerebrales, como en la amígdala esto causa miedo (Figura 8-17A) y en los circuitos CETC, preocupación (Figura 8-18A). Los ligandos α,δ podrían hipotéticamente unirse para abrir CCDV sobreactivados en la amígdala (Figura 8-17C) para reducir el miedo, y en los circuitos CETC (Figura 8-18C) para reducir

Asociación de los síntomas con las regiones cerebrales, los circuitos y los neurotransmisores que los regulan



Figura 8-14 Vinculación de los síntomas de ansiedad a circuitos y neurotransmisores. Los síntomas de ansiedad/miedo están asociados a un mal funcionamiento de circuitos centrados en la amigdala; los neurotransmisores que regulan estos circuitos incluyen la serotonina (5HT), el ácido y-aminobutírico (GABA), el glutamato, el factor liberador de corticotropina (FLC) y la noradrenalina (NA), entre otros. Además, los canales iónicos regulados por voltaje están implicados en la neurotransmisión dentro de estos circuitos.

Unión de síntomas de preocupación con las regiones cerebrales, circuitos y neurotransmisores que los regulan



Figura 8-15 Unión de sintomas de preocupación con circuitos y neurotransmisores. Los sintomas de preocupación están asociados con un malfuncionamiento de los circuitos córtico-estriatal-talámico-corticales, los cuales se regulan por serotonina (SHT), ácido γ-aminobutírico (GABA), dopamina (DA), noradrenalina (NA), glutamato, y canales iónicos regulados por voltaje.

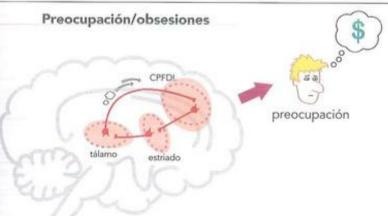


Figura 8-16 Circuito de la preocupación y las obsesiones. Aquí se muestra un circuito córticoestriatal-talámico-cortical que se origina y finaliza en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL). Una sobreactivación de este circuito puede llevar a la preocupación o a obsesiones.

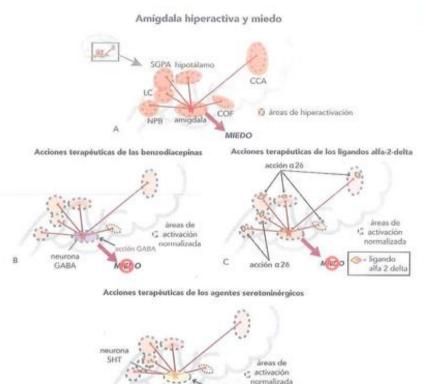


Figura 8-17 Potenciales acciones terapéuticas de los ansiolíticos sobre la ansiedad/ miedo. (A) La ansiedad y el miedo patológicos puede producirse por una hiperactivación de los circuitos de la amigdala. (B) Los agentes GABAérgicos como las benzodiacepinas pueden aliviar la ansiedad/miedo, reforzando las acciones inhibidoras fásicas en los receptores GABA, postsinápticos en la amigdala. (C) Los agentes que se unen a la subunidad α2δ de los canales de calcio dependientes de voltaje N y P/Q presinápticos pueden bloquear la liberación excesiva de glutamato en la amigdala y así reducir los síntomas de ansiedad. (D) La amígdala recibe señales de las neuronas serotoninérgicas, que pueden tener un efecto inhibitorio sobre alguna de sus funciones. Por tanto. los agentes serotoninérgicos pueden aliviar la ansiedad y el miedo aumentando la señal de la serotonina en la amígdala.

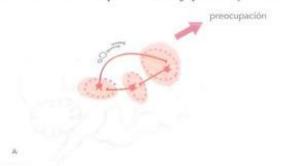
la preocupación. Los ligandos α, δ pregabalina y gabapentina actúan de manera parecida para ejercer acciones ansiolíticas, especialmente en el trastorno de ansiedad social y en el trastorno de pánico, y ya hay agentes probados para el tratamiento de la epilepsia y determinados procesos dolorosos, incluyendo el dolor neuropático y la fibromialgia. Las acciones de los ligandos α,δ en los CCDVs se analizan en el Capítulo 9 sobre el dolor. Dado que los ligandos α, δ tienen claramente diferentes mecanismos de acción comparados con los inhibidores de la recaptación de serotonina o las benzodiacepinas, pueden ser útiles para pacientes a los que no les van bien los ISRS/IRSN o las benzodiacepinas. Además, puede ser muy útil combinar los ligandos α,δ con ISRS/IRSN o benzodiacepinas en pacientes que son parcialmente respondedores y no alcanzan la remisión.

SEROTONINA Y ANSIEDAD

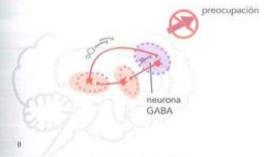
Dado que los síntomas, circuitos y neurotransmisores ligados a los trastornos de ansiedad se solapan de manera extensa con aquellos del trastorno depresivo mayor (Figura 8-1), no sorprende que fármacos desarrollados como antidepresivos hayan demostrado ser tratamientos

eficaces para los trastornos de ansiedad. De hecho, hoy en día los tratamientos más importantes para los trastornos de ansiedad son con más frecuencia fármacos desarrollados como antidepresivos en su origen. La serotonina es un neurotransmisor clave que inerva la amígdala, así como los elementos de los circuitos CETC (concretamente córtex prefrontal, estriado y tálamo) y puede regular el miedo y la preocupación (vías serotoninérgicas explicadas en los Capítulo 5 y 6 e ilustradas en la Figura 6-40). La mayoría de agentes para la depresión que pueden incrementar la producción de serotonina bloqueando el transportador de serotonina (TSER) son también eficaces para reducir los síntomas de ansiedad y miedo en cada uno de los cinco trastornos de ansiedad ilustrados de las Figuras 8-2 a la 8-5; a saber, TAG, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y TEPT (y también TOC en la Figura 13-30). Estos agentes incluyen los bien conocidos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; explicados en el Capítulo 7; sus mecanismos de acción se ilustran de la Figura 7-11 a la 7-15), así como los IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; también explicados en el Capítulo 7; sus mecanismos de acción se ilustran en la Figura 7-32 y Figuras 7-32 a 7-15).

Circuitos CETC hiperactivos y preocupación



Acciones terapéutica de las benzodiacepinas Acciones terapéuticas de ligandos Alfa-2-Delta



acción α2δ

preocupación

Acciones terapéuticas de los agentes serotoninérgicos

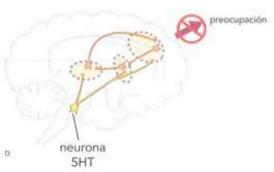


Figura 8-18 Acciones terapéuticas potenciales de los ansiolíticos sobre la preocupación. (A) La preocupación patológica puede estar causada por hiperactivación de los circuitos córtico-estriatales-talárnico-corticales (CETC). (B) Los agentes GABA érgicos como las benzodiacepinas pueden aliviar la preocupación reforzando las acciones de las interneuronas GABA inhibidoras en el córtex prefrontal. (C) Los agentes que se unen a la subunidad $\alpha_3\delta$ de canales de calcio dependientes de voltaje presinápticos N y P/Q pueden bloquear la liberación excesiva de glutamato en los circuitos CETC y reducir así los síntomas de preocupación. (D) El córtex prefrontal, estriado y tálamo reciben input desde las neuronas serotoninérgicas, que pueden tener un efecto inhibitorio sobre la producción. Así, los agentes serotoninérgicos pueden aliviar la preocupación reforzando el input de serotonina en los circuitos CETC.

Un agonista parcial de la serotonina 1A (5HT_{1A}), la buspirona, es reconocido como ansiolítico general, pero no como tratamiento para los subtipos de los trastornos de ansiedad. Los agonistas parciales de 5HT_{1A} como agentes potenciadores para los antidepresivos se discuten en el Capítulo 7, como los antidepresivos que combinan agonismo parcial 5HT_{1A} con inhibición de la recaptación de serotonina (es decir, APIRS y vilazodona; Figuras 7-23 a 7-27), que deberían ser teóricamente ansiolíticos además de antidepresivos. En el Capítulo 5 se analizan las acciones agonistas parciales de 5HT_{1A} de muchos fármacos para la psicosis y se ilustra en las Figuras 5-22 y 5-23; las acciones descendentes de la estimulación del receptor 5HT_{1A} se tratan en el Capítulo 4 y se ilustran en la Figura 4-44.

Las potenciales acciones ansiolíticas de la buspirona teóricamente podrían deberse a las acciones agonistas parciales en los receptores 5HT, presinápticos y postsinápticos (Figuras 8-23 a 8-27), con acciones en ambos sitios que dan lugar a la potenciación de la actividad serotoninérgica en las proyecciones a la amígdala (Figura 8-17D), córtex prefrontal, estriado y tálamo (Figura 8-18D), y así reducir el miedo y la preocupación, además de otros síntomas del trastorno de ansiedad generalizada y de la depresión mayor (Figura 8-1). Los ISRS y los IRSN teóricamente hacen lo mismo (Figuras 8-17D y 8-18D), Debido a que la buspirona tiene un inicio de la acción ansiolítica retardado, tal y como ocurre con los antidepresivos, se cree que los agonistas 5HT, ejercen sus efectos terapéuticos debido a hechos adaptativos neuronales y eventos en los receptores más que simplemente por la ocupación aguda de los receptores 5HT., por el fármaco (Figuras 7-10 a 7-15 y 7-23 a 7-27). En este sentido, el presunto mecanismo de acción de los agonistas parciales 5HT,, es análogo a la utilización de diversos fármacos para la depresión, incluidos los ISRS y los IRSN. Estas acciones son bastante diferentes en el tiempo del uso de benzodiacepinas para la ansiedad, ya que las benzodiacepinas actúan de forma aguda mediante la ocupación de los receptores benzodiacepínicos y no con un retraso debido a la adaptación de los receptores.

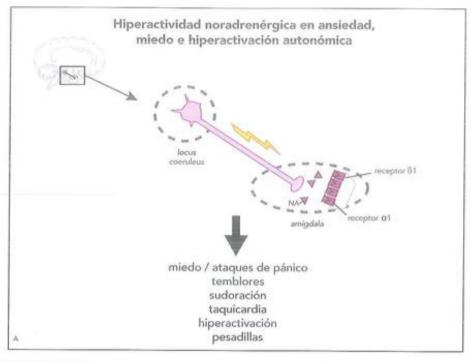
NORADRENÉRGICA EN ANSIEDAD

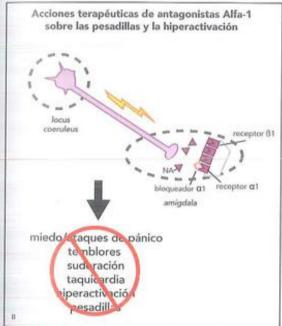
La noradrenalina es otro neurotransmisor con un importante control regulador en la amígdala (Figura 8-19A) así como en muchas regiones del córtex prefrontal y tálamo en los circuitos CETC (Figura 8-20A). Una producción excesiva de noradrenalina desde el *locus coeruleus* puede producir no solo numerosas manifestaciones periféricas de hiperactivación autonómica, como se vio anteriormente y se ilustra en las Figuras 8-8 a la 8-12, sino que también puede desencadenar numerosos síntomas centrales de ansiedad y

miedo, como pesadillas, estados de hiperalerta, flashbacks y ataques de pánico (Figura 8-19A). El exceso de actividad noradrenérgica también puede reducir la eficiencia del procesamiento de información en el córtex prefrontal y por tanto, en los circuitos CETC, y causar teóricamente preocupación (Figura 8-20A). Hipotéticamente, estos síntomas pueden mediarse en parte mediante una entrada excesiva noradrenérgica a los receptores adrenérgicos a l y β1 en la amigdala (Figura 8-19A) o córtex prefrontal (Figura 8-20A), porque en algunos pacientes estos síntomas pueden reducirse mediante tratamiento con bloqueadores beta adrenérgicos α1, como la prazosina (Figura 8-19B); los síntomas del miedo (Figura 8-19C) y preocupación (Figura 8-20B) pueden reducirse con inhibidores de la recaptación de noradrenalina (también llamados NAT o inhibidores del transportador de noradrenalina). Los efectos clínicos de los NAT pueden ser confusos, ya que los síntomas de ansiedad pueden empeorar transitoriamente inmediatamente después del inicio de un IRSN o de un inhibidor selectivo del NAT, cuando aumenta la actividad noradrenérgica inicialmente pero los receptores sinápticos aún no se han adaptado. Sin embargo, estas mismas acciones inhibitorias del NAT, si se mantienen, terminan por regular a la baja y desensibilizar receptores NA postsinápticos como los receptores β,, y de hecho reducen los síntomas de miedo y preocupación a largo plazo (Figura 8-20B).

CONDICIONAMIENTO DEL MIEDO FRENTE A EXTINCIÓN DEL MIEDO

El condicionamiento del miedo es un concepto tan viejo como el del perro de Pavlov. Si un estímulo aversivo tal como una patada se empareja con un estímulo neutro como una campana, el animal aprende a asociar los dos y tendrá miedo cuando escuche una campana. En los humanos, el miedo se "aprende" durante experiencias estresantes que se asocian con traumas emocionales y está influido por la predisposición genética, así como por la exposición previa del individuo a factores ambientales de estrés que pueden causar sensibilización al estrés de los circuitos cerebrales (por ej., abuso infantil: ver Capítulo 6 y Figuras 6-28 a 6-33). A menudo, las situaciones atemorizantes se resuelven con éxito y después se olvidan. Debido a que es crucial para la supervivencia el miedo ante situaciones realmente peligrosas, el mecanismo de aprendizaje del miedo, llamado condicionamiento del miedo, ha sido extremadamente bien conservado a lo largo de la evolución de las especies, incluido el hombre.





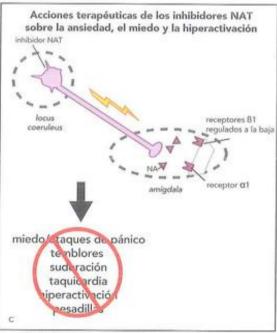
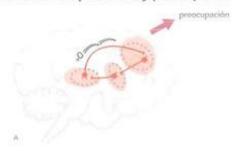


Figura 8-19 Hiperactividad noradrenérgica en la ansiedad/miedo. (A) La noradrenalina aporta input no solo a la amigdala sino también a muchas regiones a las que se proyecta la amigdala; por tanto, desempeña un importante papel en la respuesta al miedo. La hiperactivación noradrenérgica puede dar lugar a ansiedad, ataques de pánico, temblores, sudoración, taquicardia, hiperactivación y pesadillas. Los receptores α, γ β,-adrenérgicos pueden participar especificamente en estas reacciones. (B) La hiperactividad noradrenérgica puede estar bloqueada por la administración de bloqueadores α, adrenérgicos, lo que puede dar lugar al alivio de la ansiedad y otros síntomas del estrés. (C) La hiperactividad noradrenérgica también puede estar bloqueada por la administración de un inhibidor del transportador de noradrenalina (NAT), lo que puede tener un posterior efecto en la regulación a la baja de receptores β, adrenérgicos. La reducción de estimulación vía receptores β, adrenérgicos podría, por tanto, dar lugar al alivio de la ansiedad y síntomas de estrés.

Circuitos CETC hiperactivos y preocupación



Acciones terapéuticas desfasadas de inhibidores NAT

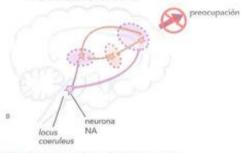


Figura 8-20 Hiperactividad noradrenérgica en la preocupación. (A) La preocupación patológica podría estar causada por hiperactivación de circuitos córtico-estriatales-talámico-corticales (CETC). Específicamente, una excesiva actividad noradrenérgica en estos circuitos puede reducir la eficiencia del procesamiento de información y teóricamente causar preocupación. (B) La hiperactividad noradrenérgica en circuitos CETC pueden ser bloqueados mediante la administración de un inhibidor del transportador de noradrenalina (NAT), que tendría el efecto posterior de regular a la baja los receptores β, adrenérgicos. La estimulación reducida vía receptores β, adrenérgicos podría, por tanto, dar lugar al alivio de la preocupación.

No obstante, los miedos pueden ser también "aprendidos" y, si no pueden ser "olvidados", pueden progresar hacia trastornos de ansiedad o un episodio depresivo mayor. Este es un gran problema, ya que casi un 30% de la población desarrollará un trastorno de ansiedad, debido en gran parte a entornos estresantes, incluyendo la exposición a situaciones atemorizantes durante las actividades normales en la sociedad del siglo XXI, pero en particular durante las guerras y los desastres naturales.

Escuchar una explosión, oler goma quemada, ver una fotografía de un civil herido, y ver o escuchar riadas de agua son todas experiencias sensoriales que pueden disparar una reexperimentación traumática y una hiperactivación generalizada y miedo en TEPT. En el trastorno de ansiedad social el pánico asociado a situaciones sociales "enseñará" al paciente a sentir pánico en situaciones sociales. En un trastorno de pánico, el pánico asociado al azar a un ataque que ocurre entre una multitud de gente, sobre un puente o en un centro comercial disparará también otro ataque de pánico cuando se encuentre el mismo ambiente. Estos y otros síntomas de los trastornos de ansiedad son todos formas de aprendizaje conocidos como condicionamiento del miedo (Figura 8-21).

La amigdala interviene en "recordar" los diversos estímulos asociados con una situación atemorizante determinada. Esto lo consigue incrementando la eficiencia de la neurotransmisión de las sinapsis glutamatérgicas de la amígdala lateral, la cual actúa como entrada o input sensorial de esos estímulos que proceden del tálamo o del córtex sensorial (Figura 8-21). Este input pasa después a la amígdala central, donde el condicionamiento al miedo también mejora la eficiencia de la neurotransmisión en otra sinapsis del glutamato (Figura 8-21). Ambas sinapsis son reestructuradas y se fija un aprendizaje permanente en este circuito mediante los receptores NMDA, produciendo una potenciación a largo plazo y una plasticidad sináptica, de modo que las entradas posteriores al córtex sensorial y tálamo serán procesadas eficazmente para disparar la respuesta al miedo como salida desde la amígdala central cada vez que existe una entrada sensorial asociada con la situación atemorizante original (Figura 8-21; ver también Figuras 8-8 a 8-13).

La entrada a la amígdala lateral está modulada mediante el córtex prefrontal, especialmente el córtex prefrontal ventromedial (CPFVM), y mediante el hipocampo. Si el CPFVM es incapaz de suprimir la respuesta al miedo a la altura de la amígdala, se desarrolla el condicionamiento del miedo. El hipocampo "recuerda" el contexto del condicionamiento del miedo y asegura que el miedo se dispara cuando se encuentra el estímulo atemorizante y todos sus estímulos asociados. Los tratamientos psicofarmacológicos más actuales para la ansiedad y el miedo actúan suprimiendo la producción del miedo de la amígdala (Figuras 8-17), y por tanto no hay curaciones, ya que el aprendizaje neuronal fundamental subyacente al condicionamiento del miedo en estos pacientes permanece intacto. Por otro lado, las estrategias psicoterapéuticas reforzadas

Condicionamiento del miedo frente a extinción del miedo

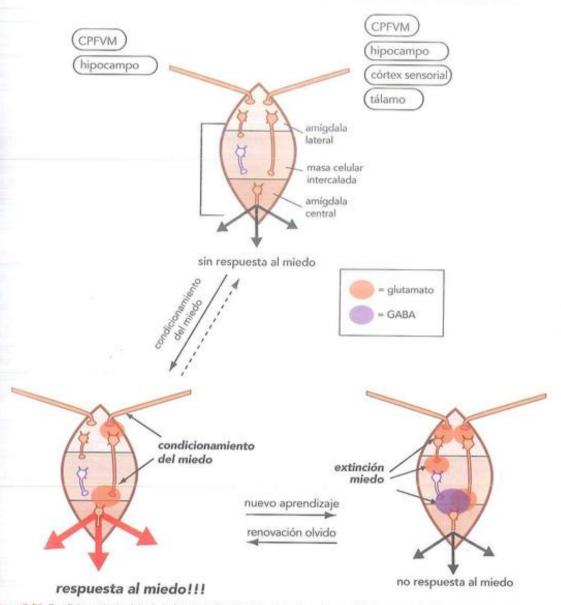


Figura 8-21 Condicionamiento del miedo frente a extinción del miedo. Cuando un individuo se ve sometido a una experiencia estresante o atemorizante, la señal sensorial es enviada a la amígdala, donde se integra con señales del córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) y del hipocampo, por lo que una respuesta de miedo puede tanto generarse como suprimirse. La amígdala puede "recordar" los estimulos asociados con esa experiencia incrementando la eficiencia de la neurotransmisión del glutamato, de modo que en futuras exposiciones a los estímulos, la respuesta al miedo sea activada más eficientemente. Si esto no es frenado por una señal del CPFVM para suprimir la respuesta al miedo, se produce el condicionamiento del miedo. El condicionamiento del miedo no se revierte fácilmente, pero puede inhibirse a través de un nuevo aprendizaje. Este nuevo aprendizaje se llama extinción del miedo y es la reducción progresiva de la respuesta a un estímulo temeroso que se presenta repetidamente sin consecuencias adversas. Por tanto, el CPFVM y el hipocampo aprenden un nuevo contexto para el estímulo temido y envian señales a la amígdala para suprimir la respuesta de miedo. No obstante, la "memoria" del miedo condicionado está todavia presente.

por fármacos para tratar el "desaprendizaje" del condicionamiento del miedo suponen una esperanza para una solución más duradera a los síntomas de ansiedad.

Nuevas estrategias para el tratamiento de los trastornos de ansiedad

Una vez se instala el condicionamiento del miedo, puede ser muy difícil de revertir. No obstante, habría dos formas de neutralizar el condicionamiento del miedo: facilitando un proceso denominado extinción, o mediante el bloqueo, un proceso llamado reconsolidación. Las investigaciones sobre la extinción y la reconsolidación están abriendo el camino para encontrar tratamientos novedosos, más sólidos y duraderos para los síntomas de ansiedad, especialmente en pacientes que no responden al tratamiento estándar con fármacos serotoninérgicos, benzodiacepinas y fármacos α,δ o a las psicoterapias habituales, como el tratamiento de exposición o el cognitivo-conductual. La prevención o minimización del "estrés" -especialmente las adversidades de los primeros años de vida, y el estrés crónico y el estrés catastrófico en los adultos, están también en investigación, pero resultan difíciles de poner en práctica.

Extinción del miedo

La extinción del miedo es la progresiva reducción de respuesta a un estímulo atemorizante y ocurre cuando el estímulo se presenta repetidamente sin consecuencias adversas. Cuando ocurre la extinción del miedo, parece que el condicionamiento al miedo original no se ha "olvidado" realmente incluso aunque la respuesta al miedo pueda reducirse profundamente pasado el tiempo mediante el proceso activo de extinción del miedo. Más que revertir los cambios sinápticos descritos más arriba para el condicionamiento del miedo, parece que ocurre una nueva forma de aprendizaje con cambios sinápticos adicionales en la amígdala durante la extinción del miedo. Estos cambios pueden suprimir síntomas de ansiedad y miedo inhibiendo el aprendizaje original pero no retirándolo (Figura 8-21). Específicamente, la activación de la amigdala por el CPFVM ocurre mientras que el hipocampo "recuerda" el contexto en el que el estímulo atemorizante no generó ninguna consecuencia adversa (Figura 8-21) y el miedo no se activa entonces. La extinción del miedo ocurre cuando entradas del CPFVM y del hipocampo activan neuronas glutamatérgicas en la amígdala lateral que se unen con interneuronas inhibitorias GABAérgicas localizadas en la masa celular de la amígdala (Figura 8-21). Esto establece una puerta en la amígdala central, con una respuesta de miedo si el circuito

de condicionamiento del miedo predomina y sin respuesta de miedo si lo que predomina es el circuito de la extinción del miedo.

La investigación moderna sugiere que la extinción del miedo predomina cuando el refuerzo sináptico y la potenciación a largo plazo en el nuevo circuito es capaz de producir vías GABAérgicas inhibitorias que pueden superar a la vía glutamatérgica excitatoria producida por el circuito preexistente de condicionamiento del miedo (Figura 8-21). Cuando la extinción del miedo existe simultáneamente con el condicionamiento del miedo, está presente la memoria para ambos, pero el resultado dependerá de qué sistema sea más "fuerte", "mejor recordado", y tenga la eficiencia sináptica más sólida. Esto determina qué puerta se abrirá, la que tiene la respuesta al miedo o la que mantiene bajo llave la respuesta al miedo. Desafortunadamente, pasado el tiempo, el condicionamiento del miedo puede prevalecer sobre la extinción del miedo. A diferencia del condicionamiento del miedo, la extinción del miedo es lábil y tiende a revertir todo el tiempo. Por tanto, el condicionamiento del miedo puede volver si el antiguo miedo se presenta en un contexto diferente que aquel "aprendido" para suprimir el miedo durante la extinción del miedo, un proceso denominado "renovación".

Facilitación terapéutica de la extinción del miedo

Un nuevo enfoque terapéutico para reducir los síntomas de ansiedad es facilitar la extinción del miedo con una combinación de psicoterapia y fármacos dirigidos a la formación de sinapsis. Este enfoque contrasta con el modo en que actúan los fármacos ansiolíticos actuales, es decir, suprimiendo farmacológicamente la respuesta al miedo (Figuras 8-17 a 8-20). Entre las psicoterapias efectivas para la ansiedad utilizadas en la práctica clínica actual, las terapias cognitivo-conductuales que emplean técnicas de exposición y que requieren que el paciente se enfrente a los estímulos inductores del miedo en un entorno seguro pueden ser las que más facilitan la extinción del miedo, hipotéticamente porque cuando estas terapias son eficaces, son capaces de desencadenar el aprendizaje de la extinción del miedo en la amigdala (Figura 8-21). Desgraciadamente, debido a que el hipocampo "recuerda" el contexto de esta extinción, estas terapias suelen ser específicas del contexto y no siempre se generalizan una vez que el paciente está fuera del entorno terapéutico seguro de la consulta y, por tanto, el miedo y la preocupación pueden "renovarse" en el mundo real. La investigación actual sobre psicoterapia está estudiando cómo se pueden utilizar las señales contextuales para reforzar el aprendizaje de la extinción, de modo que el

aprendizaje terapéutico se generalice a otros entornos. La investigación psicofarmacológica actual se centra en cómo determinados fármacos pueden reforzar el aprendizaje de extinción mediante el fortalecimiento farmacológico de las sinapsis del lado de la puerta de la amigdala de forma desproporcionada a las sinapsis en el lado del miedo condicionado de la puerta de la amigdala. ¿Cómo se puede hacer esto?

Basándose en los experimentos exitosos con animales sobre aprendizaje de extinción, una idea que se muestra en la Figura 8-22 es potenciar farmacológicamente la activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el mismo momento en que el paciente tiene la exposición sistemática a los estímulos temidos durante las sesiones de terapia cognitivo-conductual. La idea es que a medida que avanza la psicoterapia, se produce el aprendizaje, porque se provoca la liberación de glutamato en la amigdala lateral y en la masa celular intercalada en las neuronas GABA inhibitorias por la psicoterapia. Si los receptores NMDA en estas dos sinapsis de glutamato se pudieran potenciar farmacológicamente para desencadenar una potenciación desproporcionadamente a largo plazo y la plasticidad sináptica, en el momento exacto en que se produce este aprendizaje y terapia y por lo tanto, exactamente cuando estas sinapsis se activan selectivamente, teóricamente se podría lograr el predominio de la vía de la extinción sobre la vía condicionada. Los estudios en animales apoyan

esta posibilidad y los primeros estudios clínicos son alentadores pero no siempre sólidos o consistentes, hasta la fecha. Mientras tanto, los psicofarmacólogos prudentes están aprovechando cada vez más su actual cartera de fármacos ansiolíticos con psicoterapia concomitante, ya que muchos pacientes ya obtienen un mayor beneficio terapéutico de esta combinación.

Bloqueo del condicionamiento del miedo y de los recuerdos del miedo

El bloqueo de la consolidación o la reconsolidación de los recuerdos del miedo es otro enfoque para desarrollar nuevos tratamientos para los sintomas de ansiedad. Cuando el miedo se condiciona por primera vez, se dice que ese recuerdo se "consolida" a través de un proceso molecular que algunos han considerado esencialmente permanente. Los indicios del mecanismo de consolidación inicial del condicionamiento del miedo proceden de la observación de que tanto los bloqueadores β como los opioides pueden mitigar el condicionamiento de la memoria traumática original, incluso en humanos, y algunos estudios muestran que estos agentes pueden reducir potencialmente las posibilidades de padecer TEPT después de una lesión traumática (Figura 8-23). Este enfoque terapéutico consiste en tratar al paciente que ha sufrido una exposición aguda inmediatamente después de una experiencia traumática para impedir que el miedo inicial se condicione o consolide.

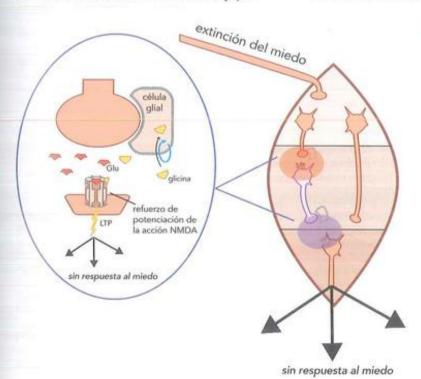


Figura 8-22 Facilitación de la extinción del miedo con activación del receptor NMDA. El fortalecimiento de las sinapsis involucradas en la extinción del miedo podría ayudar a mejorar el desarrollo del aprendizaje de extinción del miedo en la amigdala y reducir los síntomas de los trastornos de ansiedad. La administración de un agente que potencie la acción del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) al tiempo que el paciente recibe terapia de exposición, podría aumentar la eficiencia de la neurotransmisión de glutamato en las sinapsis implicadas en la extinción del miedo. Del mismo modo, la administración de agentes de refuerzo indirecto de glicina como los inhibidores selectivos de la recaptación de glicina (ISRG) durante la terapia de exposición podría potenciar la activación de receptores NMDA. Si esto da lugar a potenciación a largo plazo y plasticidad sináptica mientras las sinapsis son activadas por terapia de exposición, podría dar lugar a cambios estructurales en la amígdala relacionados con la vía de extinción del miedo y así el predominio de la vía de extinción sobre la vía condicionada del miedo.

Los bloqueadores beta impiden el condicionamiento del miedo y la reconsolidación del miedo

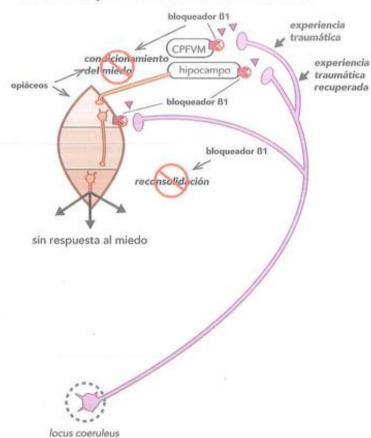


Figura 8-23 Bloqueo del condicionamiento y reconsolidación del miedo. Cuando el miedo es condicionado por primera vez. decimos que el recuerdo queda "consolidado" via un proceso molecular que antes se creía que era permanente. Sin embargo, hay investigaciones que sugieren que la administración de bloqueadores β-adrenérgicos u opioides puede potencialmente mitigar el condicionamiento del recuerdo traumático original. Además, la investigación también demuestra ahora que incluso cuando los recuerdos emocionales han sido consolidados como condicionamiento del miedo, podrian cambiar cuando son recuperados. La reconsolidación es el estado en el que la reactivación de un recuerdo consolidado del miedo lo hace más lábil. Esto requiere una síntesis de proteínas para mantener el recuerdo intacto y, como en el condicionamiento del miedo, también podría ser interrumpido por bloqueadores B.

Aunque, clásicamente, se pensaba que los recuerdos emocionales ya "condicionados por el miedo" duraban para siempre, recientes experimentos con animales demuestran que los recuerdos emocionales pueden debilitarse o incluso borrarse en el momento en que se reexperimentan. Las teorías actuales sugieren que en el momento en que los recuerdos emocionales se reexperimentan, se encuentran en un estado lábil capaz de modificarse y, una vez que se revive la emoción y se hace cualquier modificación de la misma, el recuerdo se restablece o se "reconsolida" con esas modificaciones. La reconsolidación es el estado en el que la reactivación de un recuerdo de miedo consolidado lo hace lábil, y requiere la síntesis de proteínas para mantener el recuerdo intacto.

Si los recuerdos emocionales consolidados como condicionantes del miedo no son permanentes, como apuntan los experimentos en animales, y pueden cambiar cuando son recuperados, la idea es utilizar enfoques psicoterapéuticos y psicofarmacológicos para bloquear la reconsolidación de la memoria del miedo. El bloqueo de reconsolidación permitiría, hipotéticamente, que el paciente "olvidara" su memoria emocional.

Los primeros estudios sobre los bloqueadores β sugieren que pueden también interrumpir la reconsolidación de los recuerdos de miedo, así como la formación del condicionamiento del miedo (Figura 8-23). Más recientemente, se han empleado los alucinógenos, disociativos y entactógenos como la psilocibina, el MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina) y la ketamina para intentar bloquear la reconsolidación de los recuerdos activados durante las sesiones de psicoterapia. Estas sustancias se analizan con más detalle en el Capítulo 13 sobre abuso de sustancias; la psilocibina y la MDMA se analizan brevemente en el Capítulo 7 y se ilustra en las Figuras 7-87 y 7-88. La ketamina se trata más extensamente en el Capítulo 7. La investigación futura trata de determinar cómo utilizar la psicoterapia para provocar recuerdos emocionales y reactivarlos produciendo un estado en el que un agente farmacológico como un alucinógeno que produce un estado disociativo, incluyendo la ketamina así como la psilocibina o MDMA, para interrumpir la reconsolidación de estos recuerdos emocionales y así aliviar los síntomas de ansiedad, trauma, reexperimentación y otros recuerdos emocionales del TEPT y los trastornos de ansiedad y la angustia existencial en pacientes terminales. Es pronto para aplicar este concepto en el ámbito clínico, pero esta noción respalda la idea creciente de que la psicoterapia y la psicofarmacología pueden ser sinérgicas. Queda mucho por aprender sobre cómo explotar esta sinergia teórica.

TRATAMIENTOS PARA LOS SUBTIPOS DE TRASTORNO DE ANSIEDAD

Trastorno de ansiedad generalizada

Los tratamientos para el trastorno de ansiedad generalizada se superponen en gran medida con los de otros trastornos de ansiedad y depresión e incluyen ISRS e IRSN así como benzodiacepinas, buspirona y ligandos $\alpha_s\delta$ como pregabalina y gabapentina. Algunos prescriptores son reacios a administrar benzodiacepinas para los trastornos de ansiedad en general y para el TAG en particular debido a la naturaleza a largo plazo del TAG y a la posibilidad de dependencia, abuso, y reacciones de abstinencia de las benzodiacepinas.

Aunque no es una buena idea administrar benzodiacepinas a un paciente con un TAG que abusa de otras sustancias, particularmente alcohol, las benzodiacepinas pueden ser útiles al iniciar un ISRS o un IRSN, ya que estos agentes serotoninérgicos son a menudo activadores, difíciles de tolerar inicialmente, y tienen un inicio de acción retardado. Los ligandos α,δ son una buena alternativa a las benzodiacepinas en algunos pacientes. Las benzodiacepinas, por tanto, tienen un papel en algunos pacientes al inicio del tratamiento con otro agente que podría tener una acción más lenta o incluso ser activante. En otros pacientes que han experimentado solo un alivio parcial de los síntomas, las benzodiacepinas pueden ser útiles para "completar" la dosis de un ISRS o un IRSN. Las benzodiacepinas también pueden ser útiles para un uso intermitente ocasional cuando surgen los síntomas y es necesario un alivio rápido. Estos ligandos están aprobados para el tratamiento de la ansiedad en Europa y otros países, aunque no en EE.UU., pero pueden ser útiles "fuera de ficha" como agentes potenciadores.

Otros tratamientos "extraoficiales" para la ansiedad pueden incluir mirtazapina, trazodona, vilazodona, antidepresivos tricíclicos, o incluso antihistamínicos sedantes como la hidroxizina.

Trastorno de pánico

Los ataques de pánico ocurren en muchos estados, no solo en el trastorno de pánico, y el trastorno de pánico es comórbido con frecuencia con los otros trastornos de ansiedad y con depresión mayor. Por esto no es sorprendente que los tratamientos actuales para el trastorno de pánico se solapen significativamente con aquellos para los otros trastornos de ansiedad y para la depresión mayor. Los tratamientos de primera línea incluyen ISRS e IRSN, así como benzodiacepinas y ligandos α,δ. Los tratamientos "fuera de ficha" de los ataques de pánico en los trastornos de ansiedad también pueden incluir mirtazapina y trazodona. Los inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), analizados en el Capítulo 7, son muy olvidados en la psicofarmacología en general y para el manejo del trastorno de pánico resistente al tratamiento en particular. Sin embargo, los IMAO pueden tener una gran eficacia en el pánico y deben considerarse cuando otros agentes fallan. La psicoterapia cognitivoconductual es tanto una alternativa como un refuerzo de las estrategias psicofarmacológicas, y puede ayudar a modificar las distorsiones cognitivas y, a través de la exposición, disminuir las conductas de evitación fóbica.

Trastorno de ansiedad social

Las opciones terapéuticas para este trastorno de ansiedad son muy similares a las del trastorno de pánico, con algunas diferencias notorias. Los ISRS y los IRSN, así como los ligandos α, δ, son ciertamente terapias de primera línea, pero la utilidad de la monoterapia con benzodiacepinas para el tratamiento de primera línea no está, en general, tan ampliamente aceptado como sería en el TAG y el trastorno de pánico. Hay también menos evidencia de la utilidad de fármacos para la depresión más antiguos usado en el trastorno de ansiedad social. Los beta bloqueadores, a veces con benzodiacepinas, pueden ser útiles para algunos pacientes con tipos leves de ansiedad social, como la ansiedad por el rendimiento. Una sustancia que es (por desgracia) bastante eficaz, pero que obviamente no debería utilizarse para el tratamiento de los síntomas de ansiedad social es el alcohol. Muchos pacientes, por supuesto, son conscientes de ello y abusan del alcohol antes de buscar un tratamiento más seguro y eficaz. La psicoterapia cognitivoconductual (TCC) puede ser una potente intervención, a veces mejor que los fármacos para ciertos pacientes, y a menudo útil en combinación con los fármacos.

Trastorno de estrés postraumático (TEPT)

Aunque algunos tratamientos como algunos ISRS están aprobados para el TEPT, los tratamientos psicofarmacológicos para el TEPT no son tan efectivos como lo son en los trastornos de ansiedad. Además, el TEPT tiene una comorbilidad tan alta que muchos de los tratamientos psicofarmacológicos son más efectivos cuando se centran en los estados comórbidos como

depresión, insomnio, abuso de sustancias y dolor, en lugar de los síntomas centrales del TEPT. Los ISRS y los IRSN son probadamente efectivos y son considerados tratamientos de primera línea, pero generalmente dejan al paciente con sintomas residuales, incluyendo problemas de sueño. Por tanto, la mayoría de pacientes con TEPT no se tratan con monoterapia. Las benzodiacepinas deben usarse con precaución, no solo por su limitada evidencia de eficacia a partir de ensayos clínicos en el TEPT sino también porque algunos pacientes con TEPT abusan del alcohol y otras sustancias. Un tratamiento único para el TEPT es la administración de un antagonista α, por la noche para prevenir pesadillas. Se necesitan tratamientos mucho más eficaces para el TEPT. Gran parte del avance en el tratamiento del TEPT procede del uso de fármacos para tratar comorbilidades y psicoterapias para tratar síntomas centrales. La terapia de exposición es quizá la más efectiva de las psicoterapias, pero se están investigando y empleando muchas formas de TCC en la práctica clínica, dependiendo de la formación del terapeuta y las necesidades específicas del individuo. El empleo de técnicas para bloquear la reconsolidación de los recuerdos emocionales con la combinación de psicoterapia y fármacos (especialmente el MDMA) se está probando ahora para el TEPT. El brexpiprazol, analizado en el Capítulo 5 como fármaco para la psicosis, se está probando junto con el ISRS sertralina para el para el TEPT, con resultados iniciales prometedores.



Los trastornos de ansiedad/trauma tienen características básicas de miedo y preocupación que atraviesan todo el espectro de subtipos de trastornos de ansiedad: trastorno de ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social y trastorno de estrés postraumático. La amígdala desempeña hipotéticamente un papel central en la respuesta al miedo en estos trastornos, y se cree que los circuitos córtico-estriatales-talámico-corticales (CETC) desempeñan un papel clave en la mediación del síntoma de la preocupación. Numerosos neurotransmisores están implicados en la regulación de los circuitos que subyacen a los trastornos de ansiedad. La serotonina, la noradrenalina, los ligandos α,δ y el GABA son moduladores clave de los hipotéticos circuitos del miedo y la preocupación. Los tratamientos farmacológicos eficaces conocidos se dirigen a estos neurotransmisores. El concepto de acciones opuestas de condicionamiento del miedo frente a la extinción del miedo dentro de los circuitos de la amigdala estaría relacionado con la producción y el mantenimiento de los síntomas del trastorno de ansiedad y podría servir como sustrato para posibles terapias novedosas que combinen psicoterapia y fármacos. El concepto de la reconsolidación de los recuerdos del miedo está en fase de ensayos como un nuevo enfoque terapéutico para los síntomas de ansiedad.

El dolor crónico y su tratamiento

¿Qué es el dolor? 379

Dolor "normal" y activación de fibras nerviosas nociceptivas 381

Vía nociceptiva a la médula espinal 381

Vía nociceptiva desde la médula espinal al cerebro 382

Dolor neuropático 382

Mecanismos periféricos en el dolor neuropático 382

Mecanismos centrales en el dolor neuropático 382

El espectro del humor y los trastornos de ansiedad con trastornos del dolor 387

Fibromialgia 387

¿Hay reducción de materia gris en los síndromes de dolor crónico? 387
Sinapsis espinales descendentes en el asta dorsal y tratamiento del dolor crónico 390
Actuación sobre los circuitos sensibilizados en estados de dolor crónico 395
Actuación sobre los síntomas secundarios en fibromialgia 399
Resumen 400

Este capítulo ofrece una breve presentación de estados de dolor crónico asociados a diferentes trastornos psiquiátricos y tratados con fármacos psicotrópicos. Se incluyen discusiones sobre la superposición sintomática y fisiopatológica entre trastornos con dolor y muchos otros trastornos tratados en psicofarmacología, especialmente la depresión y la ansiedad. Las descripciones clínicas y los criterios formales para el diagnóstico de los estados de dolor solo se mencionan de pasada. El lector debería consultar fuentes de referencia estandarizadas para dicho material. Aquí nos centraremos en cómo los descubrimientos sobre el funcionamiento de varios circuitos cerebrales y neurotransmisores -especialmente aquellos que actúan en el procesamiento del dolor a nivel central- han repercutido en nuestra comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de muchas entidades dolorosas que pueden presentarse con o sin diversos trastornos psiquiátricos. El objetivo de este capítulo es informar al lector de los aspectos biológicos y clínicos del síntoma de dolor, de cómo puede ser hipotéticamente causado por alteraciones en el procesamiento del dolor dentro del sistema nervioso central, de cómo puede asociarse con muchos de los síntomas de depresión y ansiedad, y finalmente, de cómo puede ser tratado con algunos de los mismos agentes que pueden tratar la depresión y la ansiedad. El contenido de este capítulo se sitúa a nivel conceptual, y no pragmático. El lector deberá consultar guías farmacológicas estándar (como Psicofarmacología Esencial de Stahl: Guía del prescriptor) para ampliar detalles sobre las dosis, efectos secundarios, interacciones farmacológicas, y otras cuestiones relevantes en la prescripción de estos fármacos en la práctica clínica.

¿QUÉ ES EL DOLOR?

No existe experiencia alguna que pueda competir con el dolor en cuanto a su capacidad para captar nuestra atención, dirigir nuestras acciones y causar sufrimiento (ver Tabla 9-1 para algunas de las definiciones más útiles en relación al dolor). La poderosa experiencia del dolor, especialmente del dolor agudo, puede desempeñar una función vital --hacernos conscientes de un daño a nuestro organismo y dejar en reposo la parte dañada hasta que haya sanado. Cuando el estado de dolor agudo es de origen periférico (se originan fuera del sistema nervioso central) pero continúa como dolor crónico, puede causar cambios en los mecanismos dolorosos del SNC que refuerzan o perpetúan el dolor periférico original. La osteoartritis el lumbalgia y el dolor neuropático periférico diabético, por ejemplo, comienzan como dolor periférico, pero con el tiempo estas condiciones pueden desencadenar mecanismos de dolor central que amplifican el dolor periférico y generan dolor adicional centralmente. Esto podría explicar por qué la investigación ha demostrado recientemente que los estados de dolor crónico de origen periférico pueden ser aliviados con éxito empleando fármacos psicotrópicos que actúan sobre los mecanismos de dolor central.

Otros muchos estados de dolor crónico pueden comenzar centralmente y no tener nunca una causa periférica para el dolor, especialmente estados asociados con múltiples síntomas de dolor físico no explicado como depresión, ansiedad y fibromialgia. Dado que estos estados están relacionados con síntomas emocionales, este tipo de dolor ha sido considerado hasta hace poco como no "real", siendo considerado más bien un resultado inespecífico de conflictos psicológicos no resueltos

Tabla 9-1 Dolor: algunas definiciones útiles

Dolor	Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular presente o potencial o descrita en términos de dicho daño.
Dolor agudo	Dolor de corta duración y que desaparece; en general, directamente relacionado con la resolución o curación del daño tisular.
Dolor crónico	Dolor que persiste más allá de lo que sería esperable; no es apropiado establecer un umbral artificial (por ejemplo, un mes) para la cronicidad.
Dolor neuropático	Dolor que resulta del daño o disfunción de cualquier parte del sistema nervioso central o periférico.
Nocicepción	El proceso por el cual un estímulo nocivo genera una actividad en las vías sensoriales que transmiten la información "dolorosa".
Alodinia	Dolor causado por un estímulo que normalmente no produce dolor.
Hiperalgesia	Respuesta aumentada a un estímulo que es normalmente doloroso.
Analgesia	Cualquier procedimiento que reduce la sensación de dolor sin afectar a la sensibilidad normal,
Anestesia local	Bloqueo de toda sensación (inocua y dolorosa) en un área localizada.
Estímulo nocivo	Estímulo que provoca un daño o puede potencialmente provocarlo en tejidos del organismo.
Neurona aferente primaria (NAP)	La primera neurona de la vía somatosensorial; detecta los estímulos mecánicos, térmicos o químicos en sus terminaciones periféricas y transmite potenciales de acción a sus terminales centrales en la médula espinal; todas las NAP tienen un cuerpo celular en la cadena ganglionar dorsal.
Nociceptor	Una neurona aferente primaria (sensorial) que únicamente es activada por un estímulo nocivo.
Cadena ganglionar	Contiene los cuerpos celulares de las neuronas aferentes primarias; aquí se sintetizan dorsal (CGD) proteínas -incluyendo transmisores, receptores, y proteínas estructurales- y se transportan a las terminales centrales y periféricas.
Interneurona	Neurona cuyo cuerpo celular, axón y dendritas se encuentran dentro de la médula espinal; puede ser excitatoria (es decir, contiene glutamato) o inhibitoria (es decir, contiene GABA).
Neuronas de proyección	Neurona del asta dorsal que recibe señales de NAPs y /o interneuronas, y se proyecta en la médula espinal hacia centros de procesamiento más elevados.
Tracto espinotalámico	Tracto de neuronas que se proyectan desde la médula espinal hasta el tálamo.
Tractos espinobulbares	Varios tractos neuronales diferentes que se proyectan desde la médula espinal hasta los núcleos del tallo cerebral.
Corteza somatosensorial	Región de la corteza cerebral que recibe entradas principalmente de nervios cutáneos sensoriales; la corteza está topográficamente organizada, con áreas adyacentes que reciben entradas de áreas corporales adyacentes; la estimulación de la corteza somatosensorial crea sensaciones de la parte corporal que se proyecta en ella.

que mejorarían cuando el estado psiquiátrico asociado mejore. Por eso no había una necesidad de actuar sobre este tipo de dolor. En la actualidad, sin embargo, se hipotetiza que dichas condiciones dolorosas son formas de síndromes de dolor neuropático crónico que pueden tratarse con éxito con los mismos agentes empleados en los síndromes de dolor neuropático no asociados a trastornos psiquiátricos. Estos tratamientos incluyen los IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, discutidos en el Capítulo 7 sobre

tratamientos para los trastornos del humor, Figuras 7-28 a 7-33) y los ligandos $\alpha_z \delta$ (anticonvulsivantes que bloquean los canales de calcio regulados por voltaje, o CCDV, expuestos en el Capítulo 8 sobre trastornos de ansiedad, Figuras 8-17 y 8-18). Otros agentes psicotrópicos que actúan a nivel central en diversas zonas también se emplean para tratar toda una variedad de estados de dolor crónico y serán tratados a continuación. Otros muchos fármacos están siendo probados como nuevos tratamientos potenciales para el dolor.

Dado que el dolor está claramente relacionado con algunos trastornos psiquiátricos, y los fármacos psicotrópicos que tratan diversas condiciones psiquiátricas también son efectivos para una amplia variedad de estados de dolor, la detección, cuantificación y tratamiento del dolor se están convirtiendo rápidamente en partes normalizadas de la evaluación psiquiátrica. Los psicofarmacólogos modernos consideran cada vez más el dolor como una "constante vital" psiquiátrica, que requiere una evaluación de rutina y tratamiento sintomático. De hecho, cada vez más, se reconoce que es necesaria la eliminación del dolor para obtener una remisión sintomática total, no solo de estados de dolor crónico, sino de muchos trastornos psiquiátricos.

Dolor "normal" y activación de fibras nerviosas nociceptivas

La vía del dolor nociceptiva es la serie de neuronas que comienza con la detección de un estímulo nocivo y termina con la percepción subjetiva del dolor. Esta vía nociceptiva empieza desde la periferia, entra a la médula espinal y se proyecta al cerebro (Figura 9-1). Es importante entender el proceso por el cual la llegada de información puede ser modulada para aumentar o disminuir la percepción del dolor asociada a un estímulo dado porque este proceso puede explicar no solo por qué surgen los estados de dolor maladaptativo sino también por qué los fármacos que funcionan en otros trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad pueden ser efectivos también para reducir el dolor.

Vía nociceptiva a la médula espinal

Las neuronas aferentes primarias detectan señales sensoriales, incluido el dolor (Figura 9-1). Sus cuerpos celulares de los ganglios de la raíz dorsal están ubicados a lo largo de la médula espinal, fuera del SNC, y por tanto son consideradas periféricas y no centrales (Figura 9-1). La nocicepción comienza con la transducción –el proceso por

el cual las proteínas de membrana especializadas detectan un estímulo y generan un cambio de voltaje en sus neuronas aferentes primarias. Un estímulo suficientemente fuerte bajará el voltaje de la membrana (es decir, despolarizará la membrana) lo suficiente como para activar los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDVs, o VSSCs por su acrónimo en inglés) y desencadenar un potencial de acción que será propagado a lo largo de la longitud del axón hasta los terminales centrales de la neurona en el cordón espinal (Figura 9-1). Los CSDVs son presentados en el Capítulo 3 e ilustrados en las Figuras 3-19 y 3-20. El flujo del impulso nociceptivo desde las neuronas aferentes primarias puede reducirse o pararse cuando los CSDVs son bloqueados por la administración periférica de anestésicos locales como la lidocaína.

Las características de la respuesta específica de las neuronas aferentes primarias está determinada por los receptores y canales específicos expresados por esas neuronas (Figura 9-1). Por ejemplo, las neuronas aferentes primarias que expresan un canal iónico activado por el estiramiento son mecánicamente sensibles; en aquellas que expresan el receptor vaniloide 1 (VR 1), el canal iónico es activado por la capsaicina, el ingrediente picante de los pimientos picantes (chile) y también por el calor nocivo, que conduce a la sensación ardiente que esos dos estímulos provocan. Estas propiedades de la respuesta funcional, al igual que las propiedades físicas y fenotípicas se usan para clasificar las neuronas aferentes primarias en tres tipos: fibras nerviosas Aβ, Aδ y C (Figuras 9-1). Las fibras Aβ detectan movimientos pequeños, el tacto fino, los movimientos del pelo y la vibraciones; los terminales periféricos C son terminaciones nerviosas desnudas que se activan solamente por estímulos químicos, térmicos, o mecánicos nocivos; las fibras Aδ quedan en algún lugar entre la sensación de estímulos mecánicos nocivos y estímulos térmicos menos nocivos (Figuras 9-1). Por tanto, las

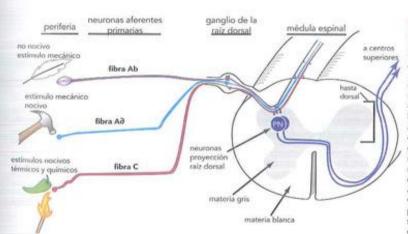


Figura 9-1 Activación de las fibras nerviosas nociceptivas. La detección de un estímulo nocivo ocurre en los terminales periféricos de las neuronas aferentes primarias. Las fibras Aß responden solo a estímulos no nocivos, mientras que las fibras Aô y C responden a estímulos químicos, térmicos y mecánicos nocivos, generando potenciales de acción que se propagan a lo largo del axón hasta los terminales centrales. Las neuronas aferentes primarias tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal y envian sus terminales a esos segmentos de la médula espinal, así como envían colaterales menos densas ascendentes a la médula espinal a una distancia corta. Las neuronas aferentes primarias hacen sinapsis con varias clases diferentes de neuronas de las proyecciones del asta dorsal (NP), las cuales se proyectan por medio de diferentes vías a centros superiores.

señales nociceptivas y el dolor pueden estar provocados por neuronas aferentes primarias periféricamente, como un esguince o una extracción dental. Los NSAIDs (fármacos antiinflamatorios no estereoideos) pueden reducir ese *input* doloroso de las neuronas aferentes primarias, supuestamente mediante sus acciones periféricas. Los opioides también puede reducir ese dolor, pero desde acciones centrales, como se explica a continuación.

Vía nociceptiva a la médula espinal

Los terminales centrales de las neuronas periféricas nociceptivas hacen su sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal en las siguientes células de la vía –las neuronas del asta dorsal, que reciben input de muchas neuronas aferentes primarias y luego las proyectan a centros superiores (Figura 9-1 a 9-3). Por esta razón, también se las llama a veces neuronas de proyección del asta dorsal (PN en las Figuras 9-1 a 9-3). Las neuronas del asta dorsal son las primeras neuronas de la vía nociceptiva que están localizadas en el sistema nervioso central (SNC), y, por tanto, son un lugar clave para la modulación de la actividad neuronal nociceptiva al llegar al SNC. Han sido identificados numerosos neurotransmisores en el acta dorsal, algunos de los cuales se muestran en la Figura 9-2.

Los neurotransmisores del asta dorsal se sintetizan no solo por las neuronas aferentes primarias, sino también por otras neuronas en el asta dorsal, incluyendo neuronas descendentes y diversas interneuronas (Figuras 9-2). Fármacos analgésicos conocidos, especialmente opiáceos, los potenciadores de la serotonina y la noradrenalina

IRSN y los ligandos α,δ que actúan en los canales de calcio voltaje dependientes (CCDV) actúan de forma exitosa sobre algunos sistemas de neurotransmisores del asta dorsal. Todos los sistemas de neurotransmisores que actúan en el asta dorsal son objetivos potenciales para los nuevos fármacos analgésicos (Figura 9-2) y actualmente se está desarrollando clínica y preclínicamente toda una batería de tales agentes nuevos.

Existen varias clases de neuronas del asta dorsal: algunas reciben el *input* directamente de las neuronas sensoriales primarias, algunas son interneuronas y algunas se proyectan sobre la médula espinal; otras se proyectan desde la médula espinal a centros superiores (Figuras 9-3). Existen diferentes tractos en los que estas proyecciones neuronales pueden ascender, los cuales pueden ser divididos en dos funciones: la vía sensorial/discriminatoria y la vía emocional/motivacional (Figura 9-3).

En la vía sensorial discriminatoria, las neuronas del asta dorsal ascienden en el tracto espinotalámico; posteriormente, las neuronas talámicas se proyectan al córtex primario somatosensorial (Figuras 9-3). Se cree que esta vía del dolor lleva la localización precisa del estímulo nociceptivo y su intensidad. En la vía emocional/motivacional, otras neuronas del asta dorsal se proyectan a los núcleos del tallo cerebral y desde ahí, a las regiones límbicas (Figura 9-3). Se cree que esta segunda via del dolor lleva el componente afectivo que evoca el estímulo nociceptivo. Solo cuando estos dos aspectos de la discriminación sensorial y las emociones van juntas y se crea la percepción final, subjetiva del dolor, puede usarse la palabra dolor para describir la modalidad (ver "¡ay!" en la Figura 9-3). Antes de este punto, estamos discutiendo simplemente la actividad en las vías neuronales, que puede ser descrita como actividad neuronal nociceptiva o evocada por estímulos nocivos, pero no necesariamente como dolor.

-

DOLOR NEUROPÁTICO

El término dolor neuropático describe el dolor que surge del daño o la disfunción de alguna parte del sistema del sistema nervioso periférico o central, mientras el dolor 'normal' (también llamado dolor nociceptivo, que ha sido expuesto en la sección anterior) es causado por la activación de las fibras nerviosas nociceptivas,

Mecanismos periféricos en el dolor neuropático

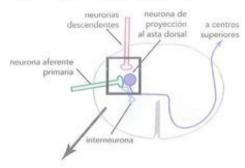
La transducción y conducción normal en las neuronas aferentes periféricas pueden resultar "secuestradas" en los estados de dolor neuropático para mantener la señalización nociceptiva en ausencia de un estímulo nocivo relevante.

El daño neuronal por enfermedad o trauma puede alterar la actividad eléctrica de las neuronas, permite una intercomunicación de las neuronas, e inicia un proceso inflamatorio periférico que causa una "sensibilización periférica". En este capítulo, no nos detendremos tanto en los trastornos y mecanismos de sensibilización periférica sino más bien en los asociados a sensibilización central.

Mecanismos centrales en el dolor neuropático

En cada punto principal de transmisión en la vía del dolor (Figura 9-3), la señal de dolor nociceptiva es susceptible de modulación por los procesos endógenos bien para disminuir la señal o para amplificarla. Esto ocurre no solo periféricamente en las neuronas aferentes primarias, como se acaba de presentar, sino también en las neuronas centrales en el asta dorsal de la medula espinal, así como en numerosas regiones cerebrales. Los eventos del asta dorsal de la médula espinal se entienden mejor que aquellos de las regiones cerebrales de las vías nociceptivas, pero el procesamiento del dolor en el cerebro puede ser la clave para entender la generación y amplificación del dolor central en trastornos de dolor periférico crónico como la osteoartritis, lumbalgia, y el dolor periférico diabético, así como los síntomas físicos de dolor en los trastornos afectivos y de ansiedad así como en la fibromialgia.

Múltiples neurotransmisores modulan el procesamiento del dolor en la medula espinal



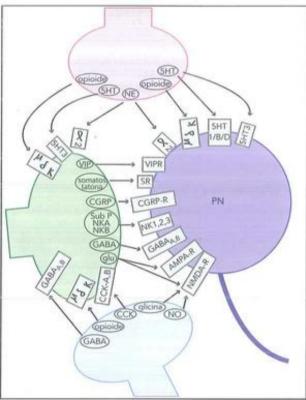


Figura 9-2 Múltiples neurotransmisores modulan el procesamiento del dolor en la medula espinal. Existen muchos neurotransmisores con sus receptores correspondientes en el asta dorsal. Los neurotransmisores del asta dorsal pueden ser liberados por las neuronas aferentes primarias, por las neuronas regulatorias descendentes, por las neuronas de proyección del asta dorsal (PN) y por las interneuronas. Los neurotransmisores presentes en el asta dorsal que han sido mejor estudiados en términos de transmisión del dolor incluyen la sustancia P (NK1, 2 y los receptores 3), las endorfinas (receptores opioides mu), la noradrenalina (adrenoceptores α,) y la serotonina (receptores 5HT, ν los receptores 5HT, λ Muchos otros neurotransmisores están también representados, incluida la VIP (proteína inhibitoria de vasopresina y su receptor VIPR); la somatostatina y su receptor SR; el péptido G relacionado con la calcitonina (CGRP y su receptor CGRP-R); el GABA y sus receptores GABA, y GABA, el glutamato y sus receptores AMPA-R (receptor ácido alfaamino-3-hidroximetil-4-isoxazol propiónico) glutamato y su receptor α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) y NMDA-R (receptor α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) y la glicina y su receptor (NMDA-R).

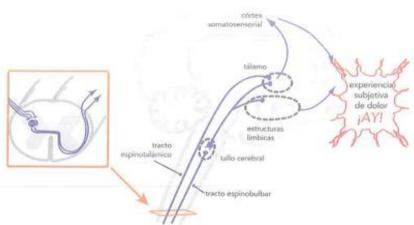


Figura 9-3 De la nocicepción al dolor. Las neuronas del asta dorsal en el tracto espinotalámico se proyectan al tálamo y de ahí al cortex somatosensorial primario. Esta via transporta la información sobre la intensidad y la localización del estímulo doloroso y se denomina via discriminatoria. Las neuronas ascendentes en el tracto espinobulbar se proyectan a los núcleos del tallo cerebral y de allí tanto al tálamo como a las estructuras límbicas. Estas vías transmiten los aspectos emocionales y motivacionales de la experiencia dolorosa. Solo cuando la información de la vía discriminatoria (tálamo-cortical) y de la vía emocional/motivacional (limbica) se combinan se forma la experiencia subjetiva humana del dolor ("jay!").

Se cree que los síndromes de sensibilización central "segmental" se producen cuando estos cambios plásticos ocurren en el asta dorsal en condiciones tales como el dolor del miembro fantasma tras una amputación. Este tipo de plasticidad neuronal en el asta dorsal se denomina actividad-dependiente o uso-dependiente, porque requiere una activación constante de la vía del dolor en el asta dorsal. La consecuencia de este input continuo de dolor llega a producir respuestas exageradas (hiperalgésicas) o prolongadas a cualquier input nocivo -lo que en ocasiones se denomina "wind-up" - así como respuestas dolorosas a los inputs habitualmente inocuos (alodinia). La fosforilización de receptores de membrana y canales clave en el hasta dorsal parece incrementar la eficiencia sináptica, y estableciendo un interruptor principal que abre el paso a la vía del dolor y enciende la sensibilización central que actúa amplificando o creando la percepción de dolor. La puerta puede también cerrarse, tal y como se conceptualizaba en la teoría clásica de la "puerta del dolor", para poder explicar cómo la estimulación inocua (acupuntura, vibración, roce, etc.) lejos de la localización de la lesión puede cerrar la puerta al dolor y reducir la percepción de dolor en la lesión.

En la sensibilización segmental central, una lesión periférica definida (Figura 9-4A) es combinada con sensibilización central en el segmento de la médula espinal que recibe input nociceptivo desde el área dañada del cuerpo (Figura 9-4B). Los síndromes de sensibilización segmental central son, por tanto, estados "mixtos" donde la incursión de cambios segmentales centrales (Figura 9-4B) se añade a daños periféricos como lumbalgia, dolor neuropático periférico diabético y erupciones

cutáneas dolorosas de herpes zóster (culebrillas) (Figura 9-4A).

Se cree que los síndromes centrales de sensibilización "suprasegmental" están asociados a cambios plásticos que ocurren en localizaciones cerebrales dentro de la vía nociceptiva, especialmente en el tálamo y el córtex, en presencia de causas periféricas conocidas (Figura 9-5A) o incluso en ausencia de acontecimientos desencadenantes identificables (Figuras 9-5B). En este caso de sensibilización central suprasegmental activada periféricamente, es como si el cerebro "aprendiera" de su experiencia de dolor y decidiera no solo mantener el proceso en marcha, sino también reforzarlo y hacerlo permanente. En el caso del dolor que se origina centralmente sin input periférico, es como si el cerebro averiguara cómo activar sus vías del dolor espontáneamente. La interrupción de este proceso de vías cerebrales sensibilizadas para el dolor y hacer que el SNC "olvide" sus recuerdos moleculares podría ser una de las mayores oportunidades terapéuticas en la psicofarmacología actual, no solo porque esta puede ser una estrategia terapéutica para diversos estados de dolor neuropático crónico, tal como se explica aquí, sino también porque podría ser una estrategia viable para tratar los hipotéticos cambios moleculares que subyacerían a la progresión de la enfermedad en una amplia variedad de trastornos, desde la esquizofrenia hasta la ansiedad inducida por estrés y trastorno afectivos, e incluso los trastornos adictivos. Los estados que estarían causados por síndromes de dolor con sensibilización suprasegmental central originada en el cerebro sin input de dolor periférico incluyen la fibromialgia, el síndrome de dolor crónico generalizado y síntomas de dolor físico en trastornos de depresión y ansiedad, especialmente TEPT (Figura 9-5B).

Aparición de dolor agudo a partir de condiciones de dolor periférico

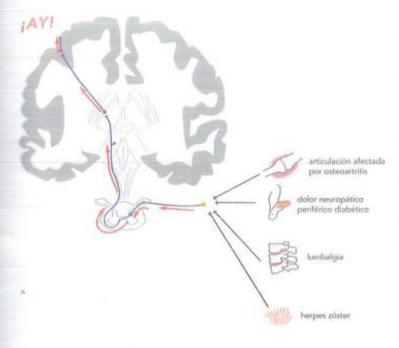
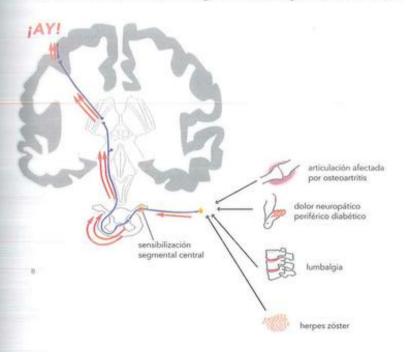
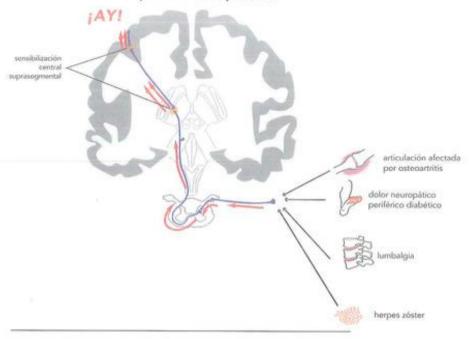


Figura 9-4 Dolor agudo y desarrollo de sensibilización segmental central. (A) Cuando se produce una lesión periférica, el flujo del impulso nociceptivo de la neurona aferente primaria se transmite por medio de las neuronas del asta dorsal a centros cerebrales superiores, donde, en última instancia puede ser interpretado como dolor (representado por el "jay!"). (B) En algunos casos, la lesión o enfermedad que afecta directamente al sistema nervioso puede dar lugar cambios plásticos que dan lugar a sensibilización en el sistema nervioso central, de forma que la experiencia de dolor continúa incluso después de resolverse el daño tisular. Los impulsos pueden ser generados en localizaciones anormales ya sea espontáneamente o via fuerzas mecánicas. A nivel de la médula espinal, este proceso se denomina sensibilización central segmental. Este mecanismo subyace en condiciones como el dolor neuropático periférico diabético y el herpes zöster.

Desarrollo de la sensibilización segmental central y aumento del dolor



Dolor crónico con suprasensibilización segmental central a partir de lesión periférica



Suprasensibilización segmental central con origen en el cerebro

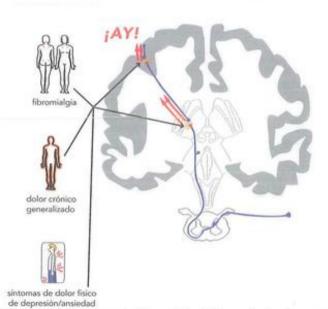


Figura 9-5 Sensibilización central suprasegmental. Los cambios plásticos en localizaciones cerebrales dentro de la vía nociceptiva pueden producir sensibilización, por ejemplo a nivel del tálamo o del córtex sensorial. Este proceso dentro del cerebro se denomina sensibilización central suprasegmental. Esto puede ocurrir a partir de una lesión periférica (A) o incluso en ausencia de eventos desencadenantes identificables (B). Se cree que este mecanismo está detrás de estados como la fibromialgia, el dolor crónico generalizado y los síntomas dolorosos en la depresión y trasternos de ansiedad.

El espectro de trastornos del humor y de ansiedad con trastornos de dolor

Un amplio grupo de trastornos superpuestos pueden tener síntomas emocionales, síntomas de dolor físico, o ambos (Figura 9-6). Aunque el dolor en ausencia de síntomas emocionales ha sido considerado como un trastorno neurológico y el dolor en presencia de síntomas emocionales como un trastorno psiquiátrico, ahora está claro que el dolor es un síntoma que puede ser identificado en el procesamiento ineficiente de información dentro del circuito del dolor y se considera en gran medida el mismo síntoma con los mismos tratamientos ya ocurra de forma aislada o como la parte de una serie de síndromes (Figura 9-6). Así, el dolor (Figura 9-6, a la derecha) puede ocurrir no solo por sí solo, sino también concomitantemente con los síntomas emocional de humor deprimido y ansiedad (Figura 9-6, a la izquierda) y con los síntomas físicos de fatiga, insomnio y problemas de concentración (Figura 9-6, en el medio). Independientemente de si el dolor ocurre de forma aislada o con síntomas adicionales concomitantes, emocionales o físicos, o en presencia de trastornos psiquiátricos plenamente sindrómicos como trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada, o TEPT (Figura 9-6, a la izquierda). debe ser tratado -y los tratamientos son los mismos en todo el espectro (Figura 9-6), concretamente IRSN y ligandos α,δ, como veremos a continuación.

Fibromialgia

La fibromialgia ha surgido como un sindrome doloroso diagnosticable y tratable con sensibilidad en determinados puntos del organismo pero sin patología estructural en músculos, ligamentos o articulaciones. La fibromialgia es considerada como un síndrome doloroso crónico y generalizado asociado a fatiga y sueño no reparador. Se diagnostica a partir del número de zonas corporales donde el paciente siente dolor (índice de dolor extendido, o WPI) combinado con la gravedad de los síntomas asociados (fatiga, levantarse de la cama sin descanso, síntomas cognitivos y otros síntomas somáticos) (Figura 9-7). Es el segundo diagnóstico más frecuente en las clínicas de reumatología y puede llegar a afectar al 2%-4% de la población. Aunque los síntomas de la fibromialgia son crónicos y debilitantes, no son necesariamente progresivos. No hay causa conocida y no hay una patología identificable en los músculos o articulaciones. Este síndrome puede descomponerse en sus síntomas (Figura 9-8), y establecer después la correspondencia con circuitos cerebrales con un hipotético mal funcionamiento (Figura 9-9).

¿Reducción de materia gris en sindromes de dolor crónico?

Algunos informes preliminares muy alarmantes sugieren que el dolor crónico podría incluso "encoger el cerebro" en el CPFDL (córtex prefrontal dorsolateral) (Figura 9-9)

El espectro desde los trastornos del humor y de la ansiedad hasta los síntomas somáticos funcionales dolorosos

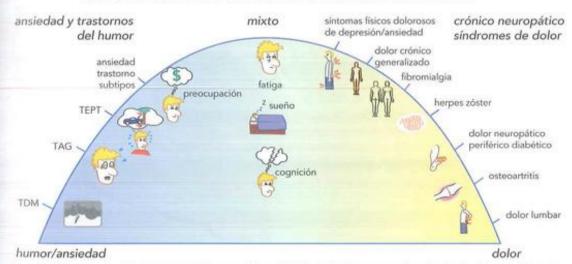


Figura 9-6 El espectro desde los trastornos del humor y de la ansiedad hasta los síntomas somáticos funcionales dolorosos. El espectro de trastornos afectivos comprende los trastornos del humor y de la ansiedad, mientras que el "síndrome somático funcional" es un término utilizado para describir trastornos como la fibromialgia o el dolor crónico generalizado. El dolor, aunque no es una característica diagnóstica formal de los trastornos depresivos o ansiosos, está presente, sin embargo, de forma habitual en pacientes con estos trastornos. De manera similar al humor deprimido, ansiedad y a otros síntomas identificados como parte de los trastornos depresivos y ansiosos ahora se reconocen también en los síndromes somáticos funcionales. Así, en lugar de existir grupos diferenciados de enfermedades, el espectro de trastornos afectivos y síndromes somáticos funcionales pueden, de hecho, compartir el mismo espectro.

Índice de dolor generalizado (WPI) para el diagnóstico de la fibromialgia

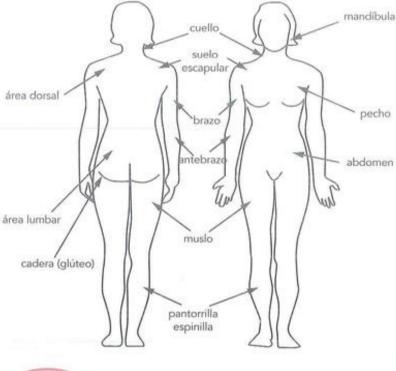


Figura 9-7 Índice de dolor generalizado (WPI). La fibromialgia es un sindrome de dolor generalizado, antiguamente diagnosticado en función del número de zonas del cuerpo en las que el paciente sentía dolor (índice de dolor generalizado, o WPI por sus siglas en inglés) combinado con la gravedad de los sintomas asociados (fatiga, despertar sin descanso, síntomas cognitivos y otros sintomas somáticos).

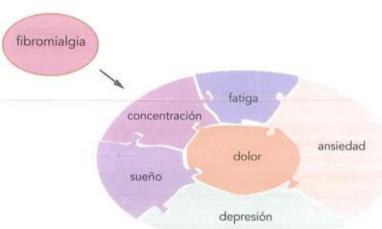
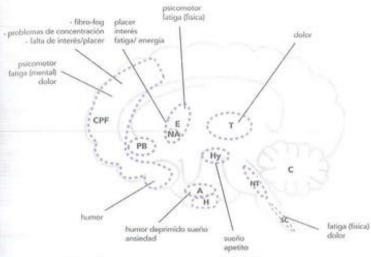


Figura 9-8 Sintomas de fibromialgia, Además de dolor como característica central de la fibromialgia, muchos pacientes experimentan fatiga, ansiedad, depresión, alteración del sueño y problemas de concentración.

y contribuir así a disfunción cognitiva en determinados estados de dolor como la fibromialgia (Figura 9-8) y la lumbalgia. La atrofia cerebral se expone en relación con el estrés y los trastornos de ansiedad en el Capítulo 6 y queda ilustrado en la Figura 6-30. No sería sorprendente que las condiciones estresantes que causan dolor, así como el dolor que causa malestar, estuvieran implicadas en una posible atrofia cerebral y/o disfunción cognitiva en la fibromialgia y otros estados de dolor. El dolor de espalda crónico, por ejemplo, ha sido asociado con una disminución de la densidad de la materia gris prefrontal y talámica (Figura 9-10). Algunos expertos han hipotetizado que, en

Correspondencia de cada síntoma de fibromialgia con circuitos cerebrales con disfunción hipotética



Pérdida de materia gris en el dolor crónico

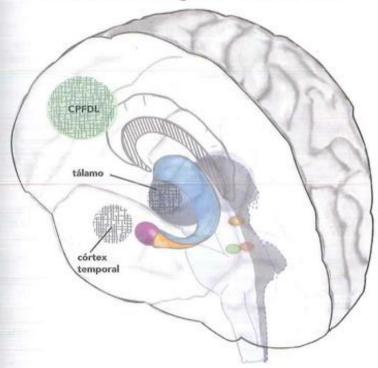


Figura 9-9 Algoritmo basado en los sintomas para la fibromialgia. Una estrategia basada en los síntomas para la selección de tratamiento para la fibromialgia sigue la teoría de que cada sintoma de un paciente puede ser emparejado con los circuitos cerebrales que funcionan mal y los neurotransmisores que hipotéticamente median estos síntomas; esta información se usa luego para seleccionar el correspondiente mecanismo farmacológico para el tratamiento. El dolor está ligado a la transmisión de la información vía tálamo (T), mientras la fatiga física está ligada al estriado (E) y la médula espinal (ME). Los problemas de concentración y falta de interés (denominado "fibro-fog"), así como la fatiga mental están ligados al córtex prefrontal (CPF), específicamente el CPF dorsolateral. La fatiga, la anergia, y la falta de interés pueden estar relacionadas con el nucleus accumbens (NA). Las alteraciones en el sueño y el apetito están asociadas con el hipotálamo (Hy), el humor deprimido con la amígdala (A) y el córtex orbitofrontal, y la ansiedad con la amigdala.

Figura 9-10 Pérdida de materia gris en el dolor crónico. La investigación apunta a que el dolor crónico, como ansiedad y trastomos relacionados con el estrés, podría dar lugar a atrofia cerebral. Específicamente, hay datos que revelan la pérdida de materia gris en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), en el tálamo y en el córtex temporal en pacientes con condiciones de dolor crónico.

la fibromialgia y otros síndromes de dolor neuropático crónico, la percepción del dolor podría llevar al sobreuso de las neuronas de la CPFDL, a la muerte celular excitotóxica en esta región cerebral, y a la reducción del "freno" córtico-

talámico en las vías nociceptivas. Tal resultado podría causar no sólo un incremento de la percepción del dolor sino también una disminución del funcionamiento ejecutivo, a veces denominado "fibro-fog" en fibromialgia. En el Capítulo 6 hemos expuesto cómo las anomalías del eje HPA (hipotalámico-pituitaria-adrenal) relacionadas con estrés en la regulación de CRH-ACTH-cortisol podrían estar asociadas con atrofia hipocampal (ver Figura 6-32), y posiblemente relacionado con una disponibilidad reducida de factor del crecimiento (Figuras 6-27 y 6-29). Las alteraciones en el factor del crecimiento podrían estar relacionadas con informes de reducción del volumen de materia gris en síndromes de dolor crónico (fibromialgia y lumbalgia), pero en diferentes regiones cerebrales (CPFDL, córtex temporal, y tálamo: Figura 9-10) a las notificadas para depresión (Figura 6-30). La materia gris en realidad podría aumentar en otras regiones cerebrales en estados de dolor crónico.

Aunque todavía preliminares, estos avances sugieren una consecuencia posiblemente estructural de la sensibilización central suprasegmental (Figura 9-10) no distinta a la sospechada para depresión y estrés (Figura 6-30). El procesamiento anormal del dolor, las respuestas exageradas al dolor, y el dolor perpetuo podrían hipotéticamente estar relacionados con deficiencias en el circuito CPFDL y su regulación por la dopamina y aportar una explicación potencial para las dificultades cognitivas asociadas al dolor crónico, especialmente la denominada "fibro-fog" en fibromialgia (Figura 9-8). Las anomalías talámicas podrían hipotéticamente estar relacionadas con problemas del sueño y sueño no reparador observados en síndromes de dolor crónico también (Figura 9-8). Así, los síndromes de dolor crónico no solo causan dolor, sino también problemas de fatiga, concentración mental y sueño así como depresión y ansiedad (Figura 9-8). Las anomalías estructurales del cerebro relacionadas con un procesamiento ineficiente de información en áreas cerebrales que median estos síntomas (Figura 9-9) podrían explicar por qué estos diversos síntomas (Figura 9-8) están frecuentemente asociados a síndromes de dolor crónico.

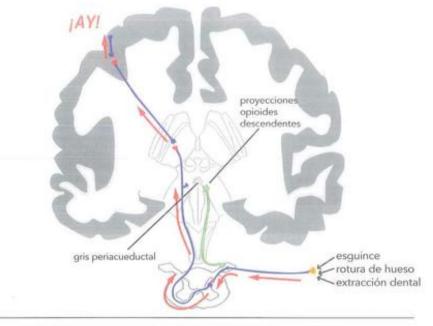
DESCENDENTES EN EL ASTA DORSAL Y EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

La sustancia gris periacueductal (SGPA) es el lugar de origen y regulación de gran parte de la inhibición descendente que se proyecta hacia abajo por la médula espinal hacia el asta dorsal (Figuras 9-2). La sustancia gris periacueductal se explica en relación con sus conexiones con la amígdala y el componente motor de la respuesta al miedo en el Capítulo 8 y se ilustra en la Figura 8-9. La SGPA además integra las entradas de las vias nociceptivas y de las estructuras límbicas, tales como la amígdala y el córtex límbico, y envía señales a los núcleos del tallo cerebral y a la médula rostroventromedial para dirigir vías descendentes inhibitorias. Algunas de estas vías descendentes liberan endorfinas, las cuales actúan a través

de la mayoría de los receptores opioides µ presinápticos para inhibir la neurotransmisión de las neuronas aferentes primarias nociceptivas (Figuras 9-2). Los receptores medulares opioides u son uno de los blancos de los analgésicos opioides, igual que los receptores opioides µ de la SGPA (Figura 9-11). Curiosamente, el hecho de que las fibras Aβ (Figura 9-1) no expresan receptores opioides μ podría explicar por qué los analgésicos opioides evitan las señales sensoriales normales. Las encefalinas, que también actúan a través de los receptores opioides δ, son también anti-nociceptivas, mientras que las dinorfinas, que actúan en los receptores opioides k, pueden ser tanto anti como pro-nociceptivas. También es interesante que los opioides en general no solo no son más efectivos para estados de dolor neuropático crónico que los IRNS o que los ligandos α, δ, sino que en muchos casos, como en la fibromialgia, ni siquiera demuestran ser efectivos en absoluto.

Otras dos vías inhibitorias descendentes importantes se muestran en la Figuras 9-2. Una es la vía noradrenérgica medular descendente (Figura 9-12A) que se origina en el locus coeruleus (LC) y específicamente en cuerpos celulares noradrenérgicos en las partes inferiores (caudales) del centro neurotransmisor del tallo cerebral (sistema celular lateral tegmental noradrenérgico). La otra vía descendente importante es la vía medular serotoninérgica descendente (Figura 9-13A), la cual se origina en el núcleo magno del rafe de la médula rostroventromedial y especialmente en los núcleos inferiores (caudales) serotoninérgicos (el rafe magno, el rafe pálido y el rafe oscuro). Las neuronas noradrenérgicas descendentes inhiben la liberación de neurotransmisores de las aferencias primarias directamente a través de los receptores adrenérgicos ox, (Figura 9-2), lo que explica por qué la acción directa de los agonistas cx., como la clonidina, pueden ser útiles para aliviar el dolor en algunos pacientes. La serotonina inhibe los terminales aferentes primarias a través de los receptores postsinápticos 5HT_{IND} (Figura 9-2). Estos receptores inhibitorios son receptores acoplados a proteínas G, e influyen indirectamente en los canales iónicos para hiperpolarizar la terminal nerviosa e inhibir la liberación de neurotransmisión nociceptiva. La serotonina es además un neurotransmisor mayor en las vías descendentes facilitadoras de la médula espinal. La serotonina liberada en algunos terminales de neuronas aferentes primarías en determinadas áreas del asta dorsal actúa predominantemente a través de los receptores excitatorios 5-HT, para aumentar la liberación de neurotransmisores. de estas neuronas aferentes primarias (Figura 9-2). La combinación de ambas acciones serotoninérgicas, inhibitoria y facilitadora, puede explicar por qué los ISRS, con acciones que incrementan solo los niveles de serotonina, no son realmente útiles en el tratamiento del dolor, mientras que los IRNS, con acciones tanto sobre la serotonina como sobre la noradrenalina, han demostrado ser efectivos en varios estados dolorosos neuropáticos, incluyendo el dolor de la neuropatía diabética y la fibromialgia.

Dolor agudo nociceptivo



Zona anatómica de acción de los opioides

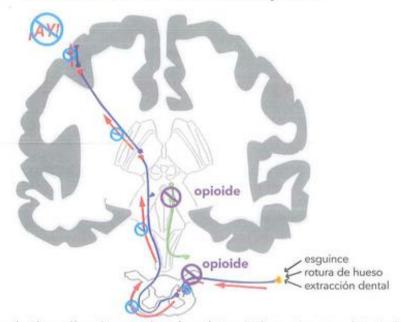


Figura 9-11 Dolor agudo nociceptivo y opiáceos. Las proyecciones descendentes opioides se activan por un daño o "peligro" grave para inhibir la neurotransmisión nociceptiva en el asta dorsal, lo que permite al individuo escapar de cualquier peligro inmediato sin ser comprometido. (A) Aquí se muestra una señal nociceptiva de un daño periférico que está siendo transmitida al cerebro e interpretada como un dolor. La proyección descendente opioide no está activada y, por tanto, no está inhibiendo la señal nociceptiva. (B) La liberación endógena de opioides en la proyección descendente opioide, o la administración exógena de un opioide, puede producir la inhibición de la neurotransmisión nociceptiva en el asta dorsal o en la sustancia gris periacueductal y, por tanto, reducir o prevenir la sensación de dolor.

Inhibición de dolor descendente NE

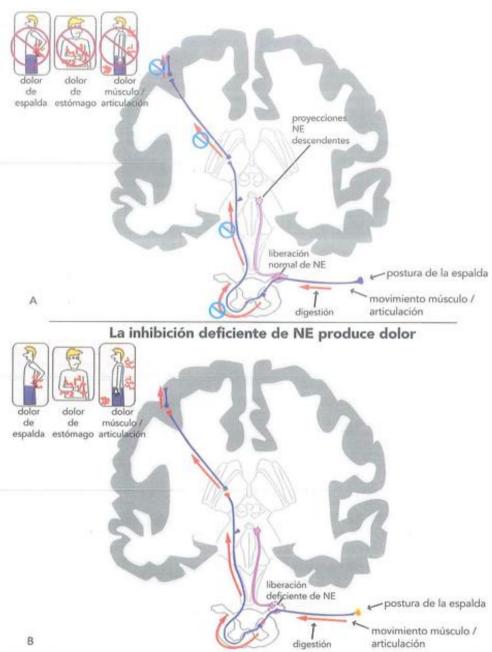


Figura 9-12A, B Neuronas descendentes noradrenérgicas y dolor. (A) Las neuronas medulares descendentes noradrenérgicas (NE) inhiben la liberación de neurotransmisores de las neuronas primarias aferentes a través de los receptores adrenérgicos a, presinápticos, e inhiben la actividad de las neuronas del asta dorsal a través de los receptores adrenérgicos a, postsinápticos. Esto suprime las señales del cuerpo (por ej., con respecto a los músculos/articulaciones o la digestión) en su búsqueda del cerebro y por tanto impide que sean interpretadas como dolorosas. (B) Si la inhibición descendente NE es deficiente, puede no ser suficiente para enmascarar señales nociceptivas irrelevantes, lo que potencialmente llevaría a percibir como dolor señales que son normalmente ignoradas. Esto puede ser un factor que contribuye a los sintomas somáticos dolorosos de la fibromialgia, depresión, sindrome del intestino irritable y trastornos de ansiedad.

La acción del ISRN estimula la inhibición del dolor NE

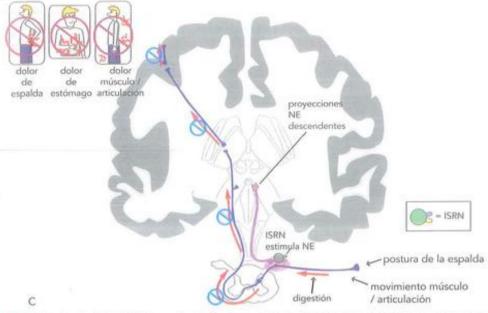


Figura 9-12C Potenciación de la inhibición noradrenérgica descendente. Un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenálina (IRSN) puede incrementar la neurotransmisión noradrenérgica en la vía medular descendente del asta dorsal, y por tanto puede incrementar la inhibición de las señales corporales de modo que estas no lleguen al cerebro y no se interpreten como dolor.

La inhibición descendente, principalmente por las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas, está generalmente activa durante el descanso y está pensada para actuar fisiológicamente para enmascarar la percepción de las señales nociceptivas irrelevantes (por ej., de la digestión, movimiento articular, etc.) (Figuras 9-12B y 9-13B). Una hipótesis para explicar por qué los pacientes con depresión o fibromialgia, o trastornos de dolor crónicos, perciben el dolor cuando no existe ningún signo obvio de trauma periférico es que la inhibición descendente puede no estar actuando adecuadamente para enmascarar señales nociceptivas irrelevantes. Esto lleva a la percepción del dolor de lo que es en realidad una señal normal, habitualmente ignorada (Figuras 9-12C y 9-13C). Si esta inhibición descendente monoaminérgica se potencia con un IRSN, las señales nociceptivas irrelevantes de las articulaciones, músculos y espalda en la fibromialgía y la depresión, y de la digestión y el tracto gastrointestinal en el síndrome del intestino irritable, depresión y los trastornos de ansiedad son hipotéticamente ignorados una vez más, y, por tanto, no se perciben como dolorosos (Figuras 9-12C y 9-13C). Los IRNS incluyen duloxetina, milnacipran, venlafaxina, desvenlafaxina y algunos antidepresivos tricíclicos (ADT). Los IRNS y los ADT se explican extensamente en el Capítulo 7.

La inhibición descendente también se activa durante el daño grave mediante señales nociceptivas entrantes y en situaciones peligrosas "conflictivas" a través de las estructuras límbicas, provocando la liberación de péptidos endógenos opioides (Figura 9-11B), serotonina (Figura 9-13A), y noradrenalina (Figura 9-12A). Cuando esto ocurre, se reduce no solo la liberación de neurotransmisores nociceptivos en el asta dorsal (Figura 9-2) sino también la transmisión de impulsos nociceptivos que suben por la médula espinal hasta el cerebro (Figura 9-3), reduciendo de ese modo la percepción del dolor y aliviándolo para permitir escapar de la situación sin que el daño comprometa el rendimiento físico inmediato (reducción del "jay!" en la Figura 9-3). Al volver a una situación de seguridad, la facilitación descendente reemplaza la inhibición para restituir el equilibrio, incrementar la conciencia del daño y forzar el descanso de la parte dañada (muchos "¡ay!" en la Figura 9-3).

El poder de este sistema es observable en humanos que perseveran con daños graves en deportes o en el campo de batalla. El efecto placebo puede también implicar la liberación de opioides endógenos de estas neuronas descendentes inhibitorias (Figura 9-11B), ya que la activación de una respuesta placebo al dolor es reversible por el antagonista opioide µ naloxona.

Inhibición descendente 5HT del dolor

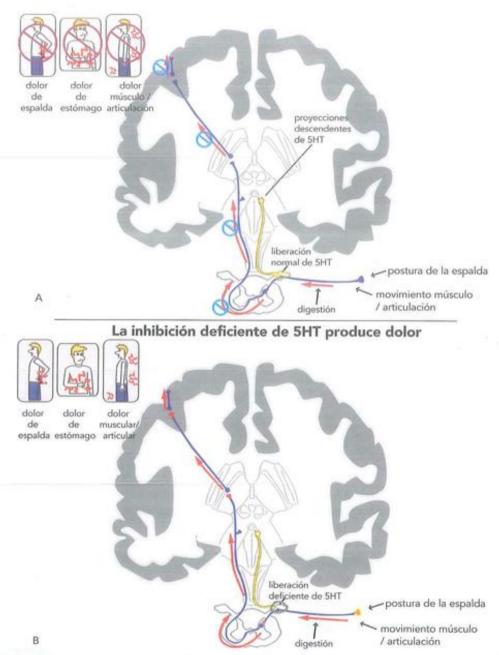


Figura 9-13A, B. Neuronas descendentes serotoninérgicas y dolor. (A) Las neuronas descendentes serotoninérgicas (5HT) inhiben directamente la actividad en las neuronas del asta dorsal, predominantemente a través de los receptores 5HT_{18/0}. Esto suprime las señales corporales (por ej., lo que respecta músculos/articulaciones o digestión) que llegan al cerebro y, por tanto, evita que sean interpretadas como dolorosas. (B) Si la inhibición 5HT descendente es deficiente, puede no ser suficiente para enmascarar las señales nociceptivas irrelevantes, lo que potencialmente lleva a percibir un dolor de una señal que es normalmente ignorada. Esto puede ser un factor contribuyente en los síntomas somáticos dolorosos de la fibromialgia, la depresión, síndrome del intestino irritable y los trastornos de ansiedad.

La acción del ISRN estimula la inhibición del dolor de 5HT

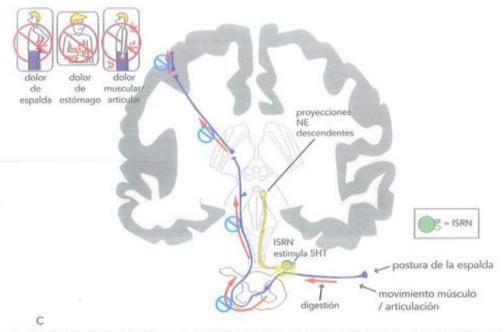


Figura 9-13C Potenciación de la inhibición serotoninérgica descendente. Un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) puede aumentar la neurotransmisión serotoninérgica en la vía espinal descendente hacia el asta dorsal, y por tanto puede mejorar la inhibición de la entrada corporal para que no llegue al cerebro y se interprete como dolor. Sin embargo, los efectos noradrenérgicos de los IRSN pueden ser más relevantes para la supresión de la entrada nociceptiva.

Estos son cambios adaptativos en las vías del dolor que facilitan la supervivencia e incrementan el funcionamiento del individuo. No obstante, hay cambios maladaptativos que pueden también apropiarse de estos mismos mecanismos para mantener el dolor inapropiadamente sin un daño tisular relevante, tal y como ocurre en varias formas de dolor neuropático, desde la diabetes a la fibromialgia y otras.

O ACTUACIÓN SOBRE LOS CIRCUITOS SENSIBILIZADOS EN ESTADOS DE DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico puede perpetuarse como marcador de un proceso irreversible de sensibilización dentro del SNC como un trastorno desencadenado por cambios moleculares progresivos debidos a una actividad neuronal anormal dentro de la vía del dolor, a veces denominado sensibilización central. Cuando esto ocurre a nivel medular espinal o segmental, probablemente esté ligado a los diferentes neurotransmisores que se liberan allí; cada mecanismo de liberación del neurotransmisor requiere despolarización presináptica y activación de

canales de calcio dependientes de voltaje, tipo-N y tipo-P/Q (CCDV: Figura 9-14), a menudo acompañados de la liberación de glutamato pero también de aspartato, sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y otros neurotransmisores (Figura 9-2). Cuando esto ocurre en niveles suprasegmentales en el tálamo y en el córtex, está probablemente ligado para liberar principalmente glutamato a través de los mismos CCDV de tipo N y de tipo P/Q (Figuras 9-14 y 9-15). La idea es que una baja liberación de neurotransmisor no genera respuesta de dolor porque es insuficiente para estimular los receptores postsinápticos (Figura 9-14A). Sin embargo, cantidades normales de liberación de neurotransmisor provocan una plena respuesta nociceptiva al dolor y dolor agudo (Figura 9-14B). Hipotéticamente, en estados de sensibilización central hay una actividad nociceptiva continua que es excesiva e innecesaria y que provoca dolor neuropático (Figura 9-15A). El bloqueo de los CCDVs con los ligandos α,δ gabapentina o pregabalina (Figura 9-15B y 9-16) inhibe la liberación de diversos neurotransmisores en el asta dorsal (Figura 9-2, 9-15B, 9-17A) o en el tálamo y córtex (Figuras 9-15B y 9-17B) y ha demostrado ser un tratamiento efectivo para distintos trastornos que causan dolor neuropático. La gabapentina y la pregabalina

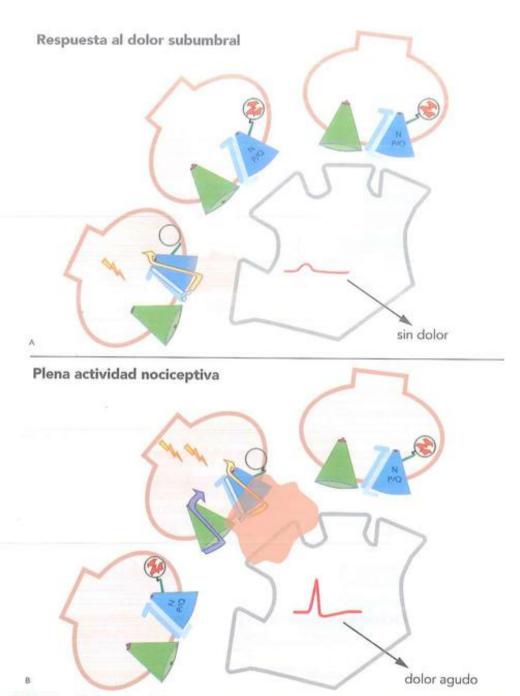


Figura 9-14 Nocicepción dependiente de la actividad en vías del dolor, parte 1: dolor agudo. El grado de actividad neuronal nociceptiva en las vías del dolor determina la experimentación del dolor agudo. Un potencial de acción sobre una neurona presináptica produce un flujo de sodio, que a continuación lleva a un flujo de calcio y, por último, a la liberación del neurotransmisor. (A) En algunos casos, el potencial de acción generado en la neurona presináptica produce una liberación de neurotransmisor mínima; de forma que la neurona postsináptica no es estimulada de forma notable y el impulso nociceptivo no alcanza el cerebro (en otras palabras, no hay dolor) (B). En otras ocasiones, un potencial de acción más fuerte en la neurona presináptica puede producir que los canales de calcio dependientes de voltaje permanezcan más tiempo abiertos, permitiendo más liberación de neurotransmisor y más estimulación de la neurona postsináptica. De esta forma, el input nociceptivo es transmitido al cerebro y aparece el dolor agudo.

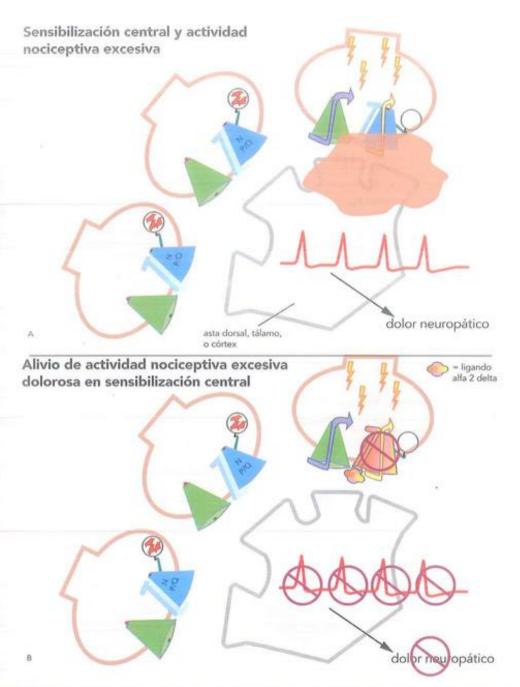


Figura 9-15 Nocicepción dependiente de la actividad en vías del dolor, parte 2: dolor neuropático. (A) Los potenciales de acción fuertes o repetitivos pueden producir la apertura prolongada de los canales de calcio, lo que puede llevar a la liberación excesiva de neurotransmisor en la hendidura sinápticas, y consecuentemente a la estimulación excesiva de las neuronas postsinápticas, para finalmente poder inducir cambios moleçulares, sinápticos y estructurales incluyendo el florecimiento de la vía, que son los que teóricamente están detrás de los síndromes de sensibilización. En otras palabras, puede llevar al dolor neuropático. (B) Los ligandos $\alpha_j\delta$ como la gabapentina o la pregabalina se unen a la subunidad $\alpha_j\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje cambiando su conformación para reducir el flujo de calcio y, por tanto, la estimulación excesiva de los receptores postsinápticos.

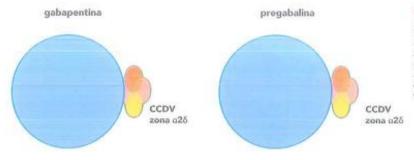


Figura 9-16 Gabapentina y pregabalina. Aqui se muestran los iconos de las acciones farmacológicas de la gabapentina y la pregabalina, dos anticonvulsivos que también tienen eficacia en el dolor crónico. Estos agentes se unen a la subunidad α,δ de canales de calcio dependientes de voltaje (CCDVs).

Acciones anatómicas de ligandos alfa-2-delta

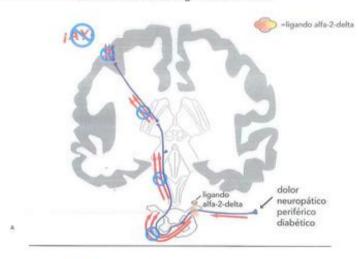
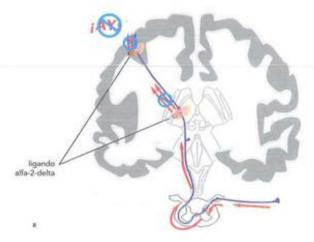


Figura 9-17 Acciones anatómicas de los ligandos α,δ. (A) Los ligandos a,8 pueden aliviar el dolor crónico relacionados con la sensibilización a nivel del asta dorsal. Tal como aquí se ilustra, los ligandos α,δ pueden unirse a canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) en el asta dorsal para reducir la neurotransmisión excitatoria y así aliviar el dolor. (Β) Los ligandos α,δ podrían también aliviar el dolor crónico asociados a la sensibilización a nivel del tálamo o del córtex. Como mostramos aqui, los ligandos α,δ pueden unirse a canales de calcio dependientes de voltaje en el tálamo y el córtex para reducir la neurotransmisión excitatoria y aliviar así el dolor.



(Figura 9-16) podrían unirse más selectivamente a la conformación de "canal abierto" de los CCDVs y de esta forma ser particularmente efectivos en el bloqueo de estos canales que son los más activos, con una forma

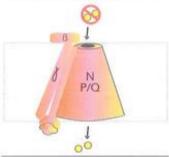
de inhibición sujeta al uso (Figura 9-17B, 9-18B). Esta acción molecular predice más afinidad para los CCDVs centrales sensibilizados que conducen activamente los impulsos neuronales dentro de la vía del dolor, teniendo

Acción molecular de los figandos alfa-2-delta

A. Conformación abierta del CCDV



B. Unión del ligando alfa-2-delta a la conformación abierta e inhibición de CCDV



C. Conformación cerrada de los CCDV

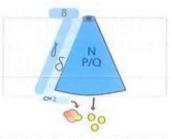


Figura 9-18 Unión de ligandos α , δ . (A) El influjo de calcio se produce cuando los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) se encuentran en la conformación de canal abierta. (B) Los ligandos α , δ como la gabapentina y la pregabalina tienen la mayor afinidad por la conformación de canal abierta y bloquean así los canales más activos. (C) Cuando los CCDVs se encuentra en la conformación cerrada, los ligandos α , δ no se unen y, por tanto, no interrumpen la neurotransmisión normal.

de esta forma una acción selectiva sobre aquellos CCDV que producen dolor neuropático, ignorando otros CCDV que no están abiertos, y, por tanto, no interfiriendo con la neurotransmisión normal en las neuronas centrales involucradas en el estado patológico del dolor.

El tratamiento del dolor, incluyendo estados de dolor neuropático, puede ser menos costosos cuando "se paga"

por adelantado, o por lo menos al principio del juego. La esperanza es que el tratamiento precoz del dolor pueda interferir con el desarrollo de estados dolorosos persistentes crónicos mediante el bloqueo de la capacidad de las experiencias dolorosas para dejar su propia impronta en el sistema nervioso central al no permitir el desencadenamiento de sensibilización central. Así, los mecanismos por los que el sufrimiento sintomático del dolor neuropático crónico es aliviado -como con IRSN o ligandos α,δ- también podrían ser los mismos mecanismos que podrían impedir la progresión de la enfermedad a estados de dolor crónico persistente. Esta noción exige un tratamiento agresivo de los síntomas dolorosos en estos estados que teóricamente tienen su origen en el SNC, "interceptando" así el proceso de sensibilización central antes de que deje su impronta de forma duradera en los circuitos afectados. Así, la depresión mayor, los trastornos de ansiedad y los síndromes somáticos funcionales pueden tratarse con IRSN y/o ligandos α,δ para eliminar los síntomas dolorosos y de esta forma incrementar la posibilidad de alcanzar la remisión completa. La oportunidad de prevenir los síndromes de dolor permanente o el empeoramiento progresivo del dolor es una de las razones por las que cada vez más el dolor está siendo considerado una "constante vital" psiquiátrica que debe de ser abordada de forma rutinaria durante la evaluación y tratamiento de los trastornos psiguiátricos por los psicofarmacólogos. Los futuros estudios de agentes capaces de reducir el dolor deberían hacerse de forma que se determine si eliminando de forma precoz los síntomas dolorosos en los trastornos psiquiátricos o los síndromes somáticos funcionales, se mejoran los resultados finales, lo que implica también la reducción de las recaídas, el desarrollo de resistencia al tratamiento o incluso la atrofia cerebral por estrés en estados dolorosos (Figura 9-9) y la atrofia del hipocampo por estrés en trastornos afectivos y de ansiedad (Figura 6-30). Tratar de forma preventiva el dolor antes de que ocurra -o al rescatar el dolor sensibilizado y mediado de forma central antes de que llegue a ser permanente- puede ser una de las más prometedoras aplicaciones terapéuticas de los inhibidores duales de la recaptación y los ligandos α,δ, y esto merece una evaluación clínica más detenida.

ACTUACIÓN SOBRE LOS SÍNTOMAS SECUNDARIOS EN FIBROMIALGIA

Hemos mencionado repetidamente la utilidad probada de los ligandos $\alpha_2 \delta$, gabapentina y pregabalina y los IRNS duloxetina, milnacipran, venlafaxina y desvenlafaxina para tratar los síntomas de dolor de la fibromialgia, pero estas dos clases no han sido estudiadas extensivamente en combinación, aunque se usan juntos frecuentemente en la práctica clínica y pueden a veces dar una mejoría añadida para aliviar el dolor. Cada clase de fármaco

podría también avudar en distintos síntomas secundarios de fibromialgia, de modo que la combinación de ligandos α,δ con IRSN podría aportar un mayor alivio sintomático que en su uso aislado, aunque ambos son efectivos para el dolor en fibromialgia. Los ligandos α δ pueden reducir los síntomas de ansiedad en fibromialgia (ver discusión en el Capítulo 8 y Figuras 8-17C y 8-18C) y para mejorar el trastorno del sueño de onda lenta en fibromialgia (los trastornos del sueño y su tratamiento se discuten con más detalle en el Capítulo 10). Los IRNS pueden ser útiles no solo para los síntomas del dolor sino también para reducir los síntomas de ansiedad y depresión en la fibromialgia (ver Capítulo 7 sobre tratamiento de trastornos del humor) y para tratar la fatiga y los síntomas cognitivos asociados a la fibromialgia, a veces también llamados "fibro-frog" (ver Figuras 9-8 y 9-9). Los problemas con las funciones ejecutivas generalmente están también vinculados con un procesamiento de la información ineficiente en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), donde la neurotransmisión de la dopamina es importante en la regulación de los circuitos cerebrales (ver Capítulo 4 sobre la esquizofrenia y Figura 4-17). Este concepto de la regulación dopaminérgica de la cognición en el CPFDL y el papel de la estimulación de la neurotransmisión dopaminérgica para mejorar la disfunción cognitiva también se presenta en el Capítulo 11 sobre el TDAH. Dado que los IRNS aumentan las concentraciones de dopamina en el CPFDL (Figura 7-33C) también podrían mejorar los síntomas de fibro-fog en la fibromialgia. Esto puede ajustarse particularmente al caso del IRSN milnacipran y levomilnacipran, que tiene potentes propiedades de unión de recaptación de la noradrenalina en todas las dosis clínicamente efectivas (Figura 7-30 y 7-31) o para dosis más altas de los IRNS duloxetina (Figura 7-29), venlafaxina y desvenlafaxina (Figura 7-28), que tienen mayores propiedades de bloqueo de la recaptación de la noradrenalina y así actúan para incrementar las concentraciones de dopamina en el CPFDL (Figura 7-33C). Otras estrategias para mejorar el fibro-fog en los pacientes con fibromialgia incluyen los mismos agentes usados para tratar la disfunción cognitiva en la depresión (modafinilo, armodafinilo, IRN como atomoxetina, IRND como bupropión y, con precaución, los estimulantes. Los IRNS, a veces potenciados con modafinilo, estimulantes, o bupropión pueden también ser útiles para los síntomas de la fatiga física así como la fatiga mental en los pacientes con fibromialgia.

Los tratamientos de segunda línea para el dolor en la fibromialgia pueden incluir el antidepresivo mirtazapina y los antidepresivos tricíclicos así como el relajante

muscular tricíclico ciclobenzaprina. Las ayudas para el sueño como las benzodiacepinas, hipnóticos y trazodona puede contribuir a aliviar los trastornos del sueño en fibromialgia. También se está recopilando evidencia sobre la eficacia del gamma hidroxibutirato (GHB, u oxibato sódico) en la fibromialgia (usados con mucha cautela por el potencial de abuso y uso indebido). El GHB está aprobado para la narcolepsia, potencia el sueño de onda lenta y queda explicado en el Capítulo 10 sobre el sueño (Figuras 10-67 y 10-68). En casos extremos, puede estar justificado el uso del GHB por expertos para el tratamiento de casos graves y resistentes al tratamiento de la fibromialgia. También se utilizan una serie de anticonvulsivos distintos a los ligandos α,δ (Figura 9-16) como segunda línea en estados de dolor neuropático crónico, incluida la fibromialgia. Estos agentes probablemente actúan sobre los canales de sodio dependientes de voltaje y parecen tener un mecanismo de acción distinto a los ligandos α, δ, por lo que podrían ser eficaces en pacientes con respuesta inadecuada a los ligandos α,δ.

RESUMEN

En este capítulo se ha definido el dolor y se ha explicado el procesamiento de la actividad neuronal nociceptiva dentro de la percepción del dolor por las vías que van a la médula espinal y de allí al cerebro. Se ha tratado extensamente el dolor neuropático, incluyendo los mecanismos centrales y periféricos y el concepto de sensibilización central. Se explica el papel clave de las vías inhibidoras descendentes que reducen la actividad de las neuronas del dolor nociceptivo con la liberación de serotonina y noradrenalina, mostrándose como la base para las acciones de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como agentes que reducen la percepción del dolor en situaciones que van desde la depresión mayor a la fibromialgia, pasando por el dolor neuropático periférico diabético, la lumbalgia, la osteoartritis y otros estados relacionados. Explicamos el papel crítico de los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDVs), estableciendo la base para las acciones de los ligandos α,δ como agentes que también reducen la percepción del dolor en la neuropatía periférica diabética, la fibromialgia, los síntomas de dolor físico en depresión y trastornos de ansiedad, herpes zóster y otros estados de dolor neuropático. Finalmente, se presenta el espectro de situaciones que van desde los trastornos afectivos a los síndromes somáticos funcionales dolorosos, poniendo especial énfasis en la condición de la fibromialgia y sus tratamientos psicofarmacológicos de reciente desarrollo.

Trastornos del sueño y de la vigilia y su tratamiento: redes de neurotransmisión de histamina y orexina

Neurobiología del sueño y la vigilia 402
El espectro de la activación 402
Histamina 402
Orexinas/hipocretinas 406
Vias de activación y sueño para el ciclo sueño/vigilia 408
Ciclos ultradianos 413
Los neurotransmisores y el ciclo ultradiano del sueño 414
¿Por qué hay que dormir? Ya dormiré cuando muera...
414
El insomnio 418
¿Qué es el insomnio? 418
Diagnóstico y comorbilidades 418
Tratamiento del Insomnio: Fármacos con acción hipnótica 421
Benzodiacepinas (moduladores alostéricos positivos

Fármacos Z (moduladores alostéricos positivos

del GABA,) 421

del GABA,) 422

Antagonistas duales de los receptores de la orexina (DORA) 423 Hipnóticos serotoninérgicos 424 Antagonistas de histamina 1 como hipnóticos 425 Anticonvulsivos como hipnóticos 426 Acciones hipnóticas y farmacocinéticas: El sueño, a merced de los niveles farmacológicos 426 Tratamientos conductuales del insomnio 430 Somnolencia diurna excesiva 430 ¿Qué es la somnolencia? 430 Causas de la hipersomnia 431 Trastornos del ritmo circadiano 435 Agentes promotores de la vigilia y tratamiento de la somnolencia diurna excesiva 440 Cafeina 440 Anfetamina y Metilfenidato 441 Modafinilo/Armodafinilo 442 Solriamfetol, un IRD que promueve la vigilia 444 Pitolisant, antagonista H, presináptico 444 Oxibato de sodio y narcolepsia/cataplexia 446 Resumen 448

En este capítulo se realiza una revisión de la psicofarmacología de los trastornos del sueño y de la vigilia. Se incluye una pequeña exposición sobre los síntomas, los criterios diagnósticos y los tratamientos que a su vez. pueden estar asociados con el origen del insomnio, de la somnolencia diurna excesiva o de ambos. Se hace una mención somera de las descripciones clínicas y de los criterios formales que sirven para diagnosticar los trastornos del sueño. Para completar estos aspectos clínicos, se recomienda al lector la consulta de las fuentes habituales de referencia. A lo largo de la exposición se enfatiza la relación existente entre algunos circuitos cerebrales, con sus neurotransmisores, y las alteraciones que causan insomnio o somnolencia. El objetivo de este capítulo es proporcionar al lector las ideas sobre los aspectos clínicos y biológicos que intervienen en el sueño y en el estado de vigilia, conocer los mecanismos con los que se pueden alterar esos procesos y cómo muchos tratamientos nuevos y actualmente en investigación pueden resolver los síntomas de insomnio y de somnolencia asociados.

La detección, evaluación y tratamiento de los trastornos del sueño/vigilia se están integrando rápidamente como parte de la valoración psiquiátrica habitual. Los psicofarmacólogos modernos tienden cada vez más a considerar el sueño como una "constante vital" psiquiátrica, razón por la que se piensa que cualquier problema que se detecte en relación con el sueño requerirá una evaluación rutinaria y un tratamiento sintomático. Se trata de algo similar a lo que se muestra en el Capítulo 9 en relación al dolor, igualmente considerado como una "constante vital" psiquiátrica. Por tanto, los trastornos del sueño (y del dolor) son tan importantes, tan frecuentes, y aparecen de forma transversal en tantos cuadros en psiquiátria, que su resolución –sin importar el trastorno psiquiátrico en el que estén presentes– se considera imprescindible para conseguir la completa remisión sintomática del paciente.

Muchos de los tratamientos que aparecen en este capítulo se comentan también en capítulos anteriores. Para encontrar más detalles sobre los mecanismos de acción de tratamientos del insomnio que también son utilizados en la depresión se remite al lector al Capítulo 7. Para aquellos tratamientos del insomnio que comparten el mismo mecanismo de acción con los ansiolíticos benzodiacepínicos, se remite al lector al Capítulo 7. Para diversos tratamientos de la hipersomnia, especialmente con estimulantes, el lector es remitido al Capítulo 11 sobre TDAH, y al Capítulo 13 sobre abuso de drogas y uso y abuso de estimulantes. El contenido de este capítulo tiene carácter conceptual, no pragmático. El lector

deberá consultar manuales de farmacología estándar (como Psicofarmacología Esencial de Stahl: Guia del prescriptor) para obtener más detalles sobre dosis, efectos secundarios, interacciones y otras cuestiones relevantes a la hora de prescribir estos fármacos en la práctica clínica.

NEUROBIOLOGÍA DEL SUEÑO Y DE LA VIGILIA

El espectro de la activación

Aunque muchos expertos se aproximan al estudio del insomnio y de la somnolencia tratando de buscar las alteraciones que los originan, otros muchos psicofarmacólogos más pragmáticos consideran el insomnio y la somnolencia diurna excesiva como sintomas clave presentes en muchas situaciones y que aparecen a lo largo de un espectro que va desde el estado de activación deficiente al de activación excesiva (Figura 10-1). Bajo este enfoque, una persona despierta, activa, creativa y concapacidad para resolver problemas, presenta un balance adecuado entre los estados extremos de activación excesiva y activación deficiente (funcionamiento cerebral basal en gris en la mitad del espectro, en la Figura 10-1). Conforme aumenta la activación más allá de lo normal durante el día, se pasa a un estado de hipervigilancia (Figura 10-1); si este incremento ocurriese durante la noche, se hablaría de insomnio (Figura 10-1, sobreactivación en el cerebro). Por tanto, desde una perspectiva terapéutica, el insomnio puede ser considerado como un estado de activación nocturna excesiva, desde el que tratamos de desplazar al paciente que lo padece hacia el estado de sueño a través de la utilización de sustancias hipnóticas (los fármacos concretos con acciones hipnóticas se explican más adelante).

En el otro extremo, cuando aparece una disminución en el nivel de activación, los síntomas pueden pasar progresivamente de una simple atención deficiente a formas más graves de disfunción cognitiva, llegando al estado de somnolencia diurna excesiva, en el que se pueden sufrir crisis de sueño (Figura 10-1, hipoactivación del cerebro). Desde la perspectiva del tratamiento, el sueño podría ser entendido como un trastorno por estado de activación deficiente durante el día en el que los agentes que fomentan la vigilia tratarán de mover al paciente desde ese estado de activación pobre a un estado de vigilia donde el nivel de alerta esté normalizado (los fármacos concretos que fomentan la vigilia se explican más adelante) (Figura 11-3).

En la Figura 10-1 se explica cómo esa distorsión cognitiva es el resultado tanto de una activación deficiente como excesiva, en consonancia con el hecho de que las neuronas piramidales del córtex puedan estar "afinadas" óptimamente cuando haya que realizar una actividad importante o "desafinadas" cuando no haya una actividad que lo requiera. En la Figura 10-1 vemos cómo el espectro de estados de activación está determinado por la acción de varios neurotransmisores explicados en los

párrafos siguientes (histamina, dopamina, noradrenalina, serotonina y acetilcolina y ácido γ-aminobutírico [GABA]). A veces, la suma de estos circuitos se conoce con el nombre de sistema reticular activador ascendente, pues se sabe que trabajan de forma conjunta para regular el estado de activación. Esto se explicó en el Capítulo 5, con ilustraciones para histamina, dopamina y noradrenalina en la Figura 5-14). Este mismo sistema neurotransmisor ascendente es bloqueado en varios puntos por diferentes agentes que causan sedación (Capítulo 5 y Figuras 5-8 y 5-13). En la Figura 10-1 se muestra que una activación excesiva puede superar el insomnio y llegar hasta el pánico, alucinaciones e incluso psicosis abierta (en el extremo derecho del espectro).

Histamina

La histamina es uno de los neurotransmisores reguladores principales de la vigilia y es el objetivo de muchos fármacos promotores de la vigilia (mediante refuerzo de la liberación de histamina) y promotores del sueño (antihistamínicos que bloquean la histamina en los receptores H1). La histamina se produce a partir del aminoácido histidina, que es transportado al interior de las neuronas histamínicas y convertido en histamina a través de la enzima histidina decarboxilasa (Figura 10-2). La histamina se inactiva con la actuación de dos enzimas secuenciales: histamina-N-metil transferasa, que transforma histamina en N-metil-histamina y MAO-B, que transforma N-metil-histamina en N-MIAA (ácido N-metil indolacético), una sustancia inactiva (Figura 10-3). Otras enzimas, como la diamina oxidasa, pueden también inactivar la acción de histamina fuera del cerebro. Hay que señalar que aparentemente no existe bomba de recaptación para la histamina. Por tanto, la histamina se difunde ampliamente desde su sinapsis, como ocurre con la dopamina en el prefrontal.

Existen muchos receptores de histamina (Figuras 10-4 a 10-7). El receptor postsináptico de la histamina 1 (H1) es el más conocido (Figura 10-5) porque es la diana de los "antihistamínicos" (por ej., antagonistas H1) (ver a continuación). Cuando la histamina actúa sobre los receptores H1, activa la proteína G asociada al sistema de segundo mensajero que activa al fosfatidil inositol y el factor de transcripción cFOS, dando lugar al estado de vigilia, de alerta normal y de actividad procognitiva (Figura 10-5). Cuando se bloquean estos receptores H1 en el cerebro, se interfiere sobre la función promotora de la vigilia de la histamina y de esta manera se puede producir sedación, somnolencia o sueño (ver a continuación).

Los receptores de histamina 2 (H₂), conocidos por su acción en la secreción ácida del estómago y por ser el objetivo de múltiples fármacos antiulcerosos, también aparecen en el cerebro (Figura 10-6). Estos receptores postsinápticos también activan un sistema de segundo mensajero de la proteína G con monofosfato de adenosina (AMPc), fosfocinasa A (PKA) y el producto genético

Espectro de activación del sueño y de la vigilia

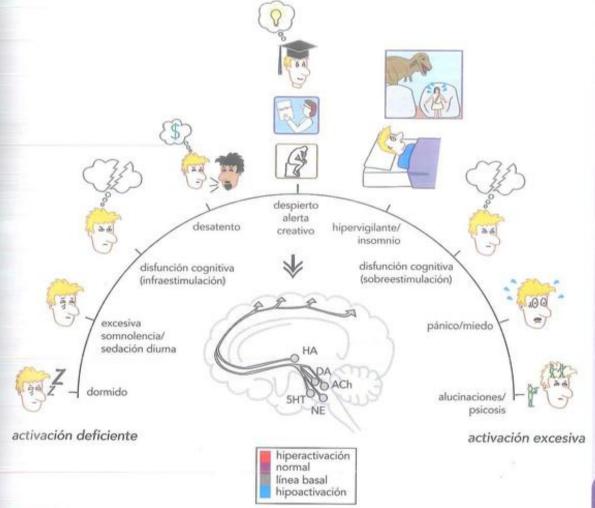


Figura 10-1 Espectro de activación del sueño y de la vigilia. El estado de activación va más allá del simple estar "despierto" y "dormido". Podría parecerse más a un dial con múltiples fases que se extenderían a lo largo de un espectro. La fase del espectro que determina el estado de vigilia está condicionada por la acción de cinco neurotransmisores clave: (HA), dopamina (DA), noradrenalina (NE), serotonina (5HT) y acetilcolina (ACh). Cuando se da un balance adecuado entre los estados extremos de sueño y de alerta [representado por la línea basal de color gris en la figura del cerebro] uno está despierto, alerta y es capaz de funcionar adecuadamente. Conforme nos movemos hacia la derecha del dial, existe un estado de mayor alerta que puede provocar hipervigilancia y, como consecuencia, insomnio durante la noche. Cuando el estado de activación se incrementa aún más, pueden originarse disfunciones cognitivas, pánico e incluso, en casos extremos, se podrían llegar a producir alucinaciones. En el lado contrario, cuando el estado de alerta disminuye, los sujetos pueden presentar déficit de atención, alteraciones cognitivas, somnolencia y finalmente el sueño.

CREB. La función de los receptores H₂ en el cerebro todavía está siendo determinada pero aparentemente no parece estar asociada directamente con el estado de alerta.

Existe un tercer receptor de histamina en el cerebro que se llama receptor H₃ (Figuras 10-7). Los receptores de histamina tipo 3 son presinápticos (Figura 10-7A) y funcionan como autorreceptores (Figura 10-7B). Es decir, cuando la histamina se une a estos receptores se produce un descenso de su liberación (Figura 10-7B). Una novedosa aproximación de los fármacos para promover el estado de alerta y las funciones cognitivas consiste en bloquear estos receptores de histamina y permitir de esta forma que la histamina actúe en los receptores H, para producir los efectos deseados (ver a continuación).

Producción de histamina

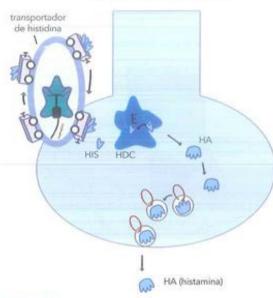


Figura 10-2 Producción de histamina. La histidina, un precursor de la histamina, es transportada al interior de las terminaciones nerviosas de neuronas histaminérgicas y transformada en histamina a través de la enzima histidina decarboxilasa (HDC). Tras la síntesis, la histamina queda incluida en vesículas donde se almacena hasta ser liberada en la sinapsis durante la neurotransmisión.

Terminación de la acción de la histamina

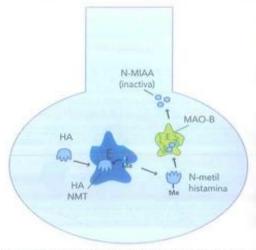


Figura 10-3 Terminación de la acción de la histamina, La histamina puede descomponerse intracelularmente en dos enzimas. La histamina N-metil-transferasa (histamina NMT) convierte la histamina en N-metil-histamina, que después es convertida por la monoaminooxidasa B (MAO-B) en la sustancia inactiva ácido N-metil-indolacético (N-MIAA). Obsérvese que no existe un transportador de recaptación aparente para la histamina; por lo tanto, la histamina que se libera en la sinapsis puede difundirse ampliamente.

Receptores histaminérgicos

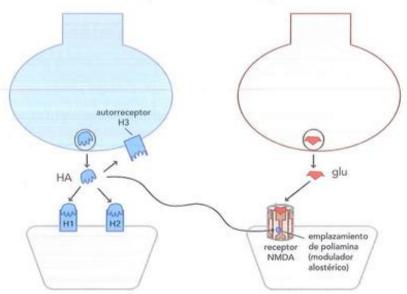


Figura 10-4 Receptores histaminérgicos. Aquí se muestran los receptores de histamina que regulan su neurotransmisión.

Los receptores de histamina 1 y 2 son postsinápticos, mientras que los receptores de histamina 3 son autorreceptores presinápticos.

También existe un sitio de unión a la histamina en los receptores NMDA -puede actuar en el lugar de la poliamina, que actúa como modulador alostérico.

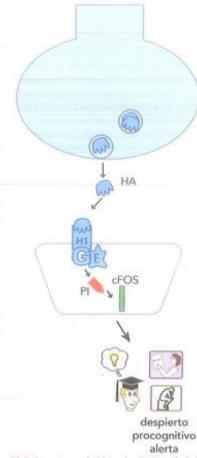


Figura 10-5 Receptores de histamina 1. Cuando la histamina se une a los receptores postsinápticos H₁, activa un sistema de segundo mensajero asociado a la proteína G que produce fosfatidi inositol y el factor de transcripción cFOS. Así se produce el estado de vigilia y de alerta normal.

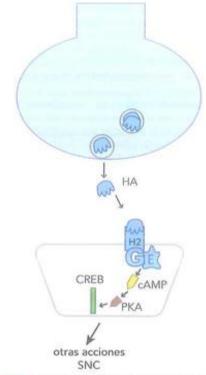


Figura 10-6 Receptores de histamina 2. Los receptores de histamina 2 (H₂) están presentes tanto en el cuerpo como en el cerebro. Cuando la histamina se une a los receptores tipo 2 se activa una proteina G asociada al sistema de segundo mensajero con AMPc, fosfoquinasa A, y el producto génico CREB. La función de los receptores de histamina tipo 2 en el cerebro todavía no se ha determinado pero no parece que esté directamente relacionada con la vigilia.

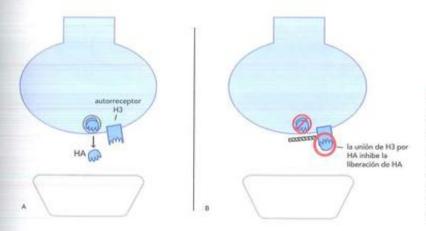


Figura 10-7 Receptores de histamina 3. Los receptores de histamina de tipo 3 (H₃) son autorreceptores presinápticos y funcionan como porteros de la histamina. (A) Cuando los receptores H₃ no están unidos por la histamina, la puerta molecular se abre y permite la liberación de histamina. Cuando la histamina se une al receptor H₃, la puerta molecular se cierra y esto impide la liberación de histamina (B).

Hay un cuarto tipo de receptor de histamina, H_a, pero se desconoce si actúa en el cerebro. Finalmente, la histamina actúa también en los receptores NMDA (Figura 10-4). Resulta interesante que la histamina cuando se difunde lejos de su sinapsis hacia una sinapsis de glutamato con receptores NMDA, puede actuar en un emplazamiento modulador alostérico, denominado emplazamiento de la poliamina, y con ello modificar la acción del glutamato en los receptores NMDA (Figura 10-4). El papel de la histamina y la función de esta acción no están del todo aclarados.

Todas las neuronas de histamina surgen de una pequeña área del hipotálamo conocída como el núcleo tuberomamilar (NTM), que es parte del interruptor de sueño/vigilia ilustrado en la Figura 10-8. Así, la histamina desempeña un importante papel en la activación, la vigilia y el sueño. El NTM es un pequeño núcleo bilateral que aporta *input* histaminérgico a la mayoría de las regiones cerebrales y a la médula espinal (Figura 10-8).

Orexinas/Hipocretinas

Se trata de neurotransmisores peptídicos con dos nombres porque dos grupos diferentes de científicos los descubrieron simultáneamente, y los nombraron de

forma diferente. Un grupo informó del descubrimiento de neurotransmisores en el hipotálamo lateral que eran extrañamente similares a la hormona intestinal secretina, de la familia de la incretina, por lo que la llamaron «hipocretina» para referirse a un miembro hipotalámico de la familia de la incretina. Al mismo tiempo, otro grupo informó del descubrimiento de las «orexinas» para reflejar la actividad orexigénica (estimulante del apetito) de estos péptidos neurotransmisores. Pronto se vio que se trataba de los mismos neurotransmisores: neuropéptidos excitadores con aproximadamente un 50% de identidad de secuencia, producidos por escisión de una sola proteína precursora para formar la orexina A con 33 aminoácidos y la orexina B con 28 aminoácidos. Esta nomenclatura puede ser ciertamente confusa, pero muchos reconocenahora la historia del descubrimiento de la hipocretina utilizando «hipocretina» para referirse al gen o a los productos genéticos y «orexinas» para referirse a los propios neurotransmisores peptídicos. El uso de ambos términos sigue siendo una necesidad práctica porque «HCRT» es el símbolo genético estándar en bases de datos y «OX» se utiliza para referirse a la farmacología del sistema peptídico por las sociedades internacionales.

El circuito de la vigilia: Histamina

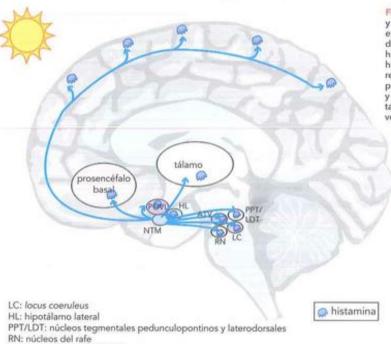


Figura 10-8 Proyecciones histaminérgicas y vigilia. En el cerebro, la histamina es producida únicamente por células del núcleo tuberomamilar (NTM) del hipotálamo. Desde el NTM, las neuronas histaminérgicas se proyectan a diversas regiones cerebrales incluyendo el córtex prefrontal, el prosencéfalo basal, el tálamo y los centros neurotransmisores del tallo cerebral así como el área preóptica ventrolateral e hipotálamo lateral.

NTM: núcleo tuberomamilar POVL: área preóptica ventrolateral ATV: área tegmental ventral

Las neuronas de orexina/hipocretina se localizan exclusivamente en ciertas áreas hipotalámicas (área hipotalámica lateral, área perifornical e hipotálamo posterior) (Figura 10-9). Estas neuronas hipotalámicas degeneran en una condición llamada narcolepsia, caracterizada por la incapacidad de estabilizar la vigilia y. por tanto, ataques de sueño durante el día. La pérdida de estas neuronas provoca la incapacidad de producción de orexina y su liberación en vías posteriores en los centros neurotransmisores promotores de la vigilia y, por tanto, la falta de estabilización de la vigilia. El tratamiento de la narcolepsia se presenta más adelante.

Las neuronas de orexina/hipocretina del hipotálamo producen dos neurotransmisores: la orexina A y la orexina B, que se liberan desde sus proyecciones neuronales en todo el cerebro (Figuras 10-9 y 10-10), pero especialmente en los centros de neurotransmisión monoaminérgica del tronco cerebral (Figura 10-9). Las acciones postsinápticas de las orexinas son facilitadas por dos receptores llamados orexina 1 y orexina 2 (Figura 10-11). La orexina A es capaz de interactuar con ambos receptores, mientras que el neurotransmisor orexina B se une selectivamente al receptor de orexina 2 (Figura 10-11). La unión de la orexina A al receptor de orexina I provoca un aumento del calcio intracelular y la activación del intercambiador de sodio/calcio (Figura 10-11). La unión de la orexina A o B a los receptores de orexina 2 conduce a un aumento de la expresión de los receptores

de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), así como la inactivación de los canales de potasio de rectificación interna regulados por la proteína G (GIRK) (Figura 10-

Además de su papel en la estabilización de la vigilia, se cree que las orexinas también regulan la conducta alimentaria, la recompensa y otras conductas (Figura 10-12). Durante los períodos de vigilia, las neuronas de orexina/hipocretina están activas y son estimuladas con una frecuencia tónica para mantener la activación, pero cuando se les presenta un estímulo, ya sea externo, como un factor de estrés del que se puede escapar, o interno, como los niveles elevados de CO, en sangre, las neuronas de orexina muestran una patrón de estimulación fásica de ráfaga más rápido (Figura 10-12). Esta excitación de las neuronas de hipocretina/orexina conduce a una mayor activación no solo de la orexina, sino de todas las demás áreas cerebrales que la orexina estimula, lo que hipotéticamente a su vez da lugar a la ejecución de respuestas conductuales apropiadas como la obtención de una recompensa o la evitación de un posible peligro. De este modo, el sistema hipocretina/orexina no sólo interviene en la vigilia, sino que también facilita comportamientos motivados y orientados a objetivos, como el aumento de la ingesta de alimentos en respuesta al hambre (Figura 10-12).

Los receptores de orexina 1 se expresan en gran medida en el locus coeruleus noradrenérgico, mientras

El circuito de la vigilia: Orexina

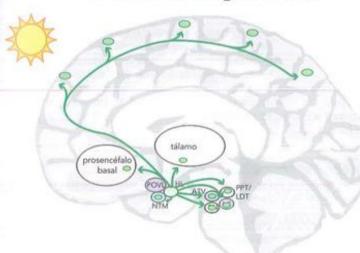


Figura 10-9 Orexina/hipocretina y la vigilia. El neurotransmisor orexina (también llamado hipocretina) es producido por células situadas en el hipotálamo, concretamente en el área hipotalámica lateral, así como en el hipotálamo periférico e hipotálamo posterior. Desde el hipotálamo las neuronas orexinérgicas se proyectan a varias áreas cerebrales, incluyendo el núcleo tuberomamilar (NTM), el cerebro anterior basal, el tálamo y los centros neurotransmisores del tallo cerebral.

LC: locus coeruleus

HL: hipotálamo lateral

PPT/LDT: núcleos tegmentales pedunculopontinos y laterodorsales

RN: núcleos del rafe

NTM: núcleo tuberomamilar

POVL: área preóptica ventrolateral

ATV: área tegmental ventral

orexina/hipocretina

Proyecciones de orexina/hipocretina

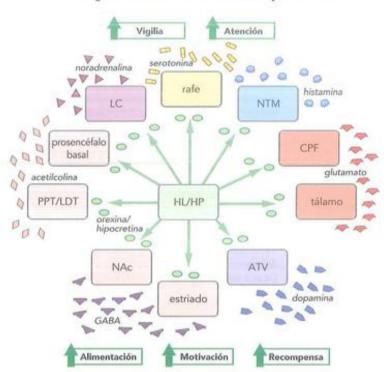


Figura 10-10 Las proyecciones de orexina/hipocretina interactúan con los neurotransmisores de la activación. La orexina/hipocretina se libera ampliamente en el cerebro, interactuando con todos los neurotransmisores de la excitación para estabilizar la vigilia y regular la atención. La orexina también interviene en otras conductas, incluyendo la alimentación, la motivación y la recompensa. HL/HP, hipotálamo lateral/hipotálamo posterior: PPT/LDT, núcleo pedunculopontino y tegmental laterodorsal; LC, locus coeruleus: NTM, núcleo tuberomamilar; CPF: corteza prefrontal; ATV: área tegmental ventral; NAc, nucleus accumbens.

que la orexina 2 están fuertemente expresados en el núcleo histaminérgico núcleo tuberomamilar (NTM). Se cree que el efecto de la orexina/hipocretina sobre la vigilia se debe en gran medida a la activación de las neuronas histaminérgicas del NTM que expresan receptores de orexina 2. Sin embargo, los receptores de orexina y las proyecciones de orexina a todos los centros de excitación hacen que las orexinas estén idealmente situadas para regular la vigilia de forma indirecta por sus efectos en la multitud de neurotransmisores de la excitación (véanse las Figuras 10-13 a 10-16). Por lo tanto, las orexinas pueden ser no tanto neurotransmisores de la excitación que causan la vigilia, sino que servirían para estabilizar la vigilia al interactuar con todos los neurotransmisores de la vigilia (Figuras 10-10 y 10-13 a 10-16). Por ejemplo, las acciones de la orexina para mantener la vigilia y la atención podrían deberse a la estimulación de la acetilcolina desde el prosencéfalo basal y los núcleos tegmental pedunculopontino y laterodorsal (PPT/LDT) (Figura 10-13), la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral (ATV) (Figura 10-14), la liberación de noradrenalina desde el locus coeruleus (LC) (Figura 10-15), liberación de serotonina desde los núcleos del rafe (RN) (Figura 10-16) y liberación de histamina desde el núcleo tuberomamilar (NTM) (Figura 10-8). ¡Vaya!

Cuando los impulsos circadianos, los impulsos homeostáticos y la oscuridad actúan conjuntamente al final del día y en la oscuridad, los niveles de orexina son bajos, la vigilia ya no se estabiliza, y se favorece el sueño desde el área preóptica ventrolateral (POVL) con la neurotransmisión del ácido γ-aminobutírico (GABA) (Figura 10-17), con lo que se inhiben todos los centros neurotransmisores promotores de la vigilia (Figuras 10-8, 10-13 a 10-16).

Vías de activación y sueño para el ciclo sueño/vigilia

Hemos indicado que hay una multitud de neurotransmisores implicados en la regulación de la excitación y hemos ilustrado sus vías en las Figuras 10-8, 10-9, y 10-13 a 10-17. Esta regulación da lugar a un ciclo diario de sueño y vigilia mediado por dos impulsos opuestos: el impulso homeostático del sueño y el impulso circadiano (Figura 10-18). El impulso homeostático del sueño se acumula a lo largo de los periodos de vigilia y luz y se opone al impulso circadiano de vigilia.

Cuanto más tiempo esté despierto un individuo, mayor será el impulso homeostático del sueño. El impulso homeostático del sueño depende de la acumulación de

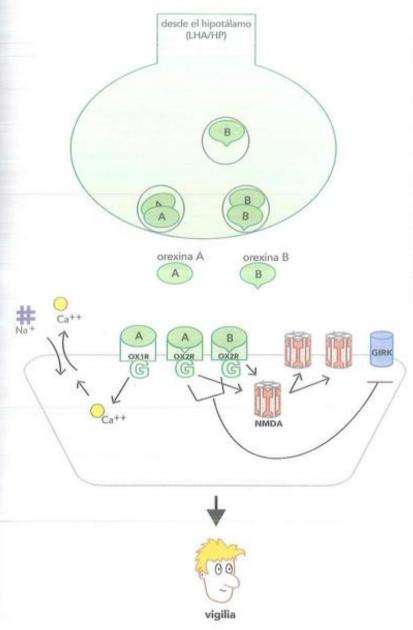


Figura 10-11 Receptores de orexina/hipocretina. Las neuronas de orexina/hipocretina producen dos neurotransmisores: orexina A y orexina B. La neurotransmisión de orexina está mediada por dos tipos de receptores postsinápticos acoplados a proteína G, orexina 1 (OX1R) y orexina 2 (OX2R). La orexina A es capaz de interactuar tanto con OX1R como con OX2R, mientras que la orexina B se une de manera selectiva a OX2R. La unión de orexina A a OX1R conduce a un aumento del calcio intracelular así como a la activación del intercambiador de sodio/calcio. La unión de orexina A y B a OX2R conduce a un aumento de expresión de los receptores de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato), asi como a la inactivación de canales de potasio rectificadores del flujo de potasio entrante acoplados a proteínas G (GIRK). Los OX1R se expresan particularmente en el locus coeruleus noradrenérgico mientras que los OX2R están altamente expresados en el núcleo tuberomamilar (NTM) histaminérgico.

adenosina, que aumenta a medida que la persona se cansa con la fatiga a lo largo del el día, y finalmente conduce a la desinhibición del núcleo preóptico ventrolateral (POVL) y la liberación de GABA en el circuito del sueño (Figura 10-17), facilitando el inicio del sueño.

El impulso circadiano de la vigilia, mediado por la luz que actúa sobre el núcleo supraquiasmático, estimula la liberación de orexina como parte del circuito de la vigilia para estabilizar el estado de vigilia mediante el aumento de la liberación de otros neurotransmisores que promueven la vigilia. Durante los periodos de luz, la histamina se libera desde el núcleo tuberomamilar en las neuronas del córtex y en el área preóptica ventrolateral, inhibiendo la liberación de GABA (Figura 10-8). La histamina del núcleo tuberomamilar también estimula la liberación de orexina del hipotálamo lateral, así como

Activación tónica de las neuronas de hipocretina/orexina para fomentar la vigilia Activación fásica de ráfagas de neuronas de hipocretina/orexina







Figura 10-12 Regulación del comportamiento adaptativo por orexina/hipocretina. Durante los períodos de vigilia las neuronas de orexina/hipocretina se estimulan con frecuencia tónica para mantener la activación. Cuando se presenta un estímulo, ya sea interno (por ejemplo. hambre) o externo (por ejemplo, un factor de estrés del que se puede escapar), las neuronas de orexina presentan un patrón de activación fásico, que conduce no sólo a un aumento de la neurotransmisión de orexina, sino también a una mayor activación en áreas cerebrales que estimula. Por tanto, la orexina no sólo interviene en la vigilia, sino que también facilita conductas dirigidas a un objetivo.

El circuito de la vigilia: Acetilcolina

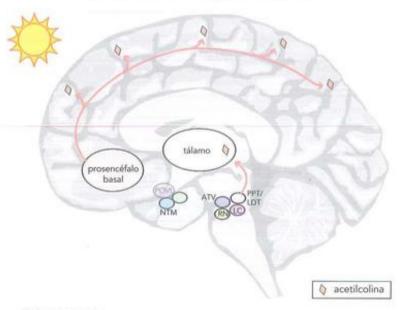


Figura 10-13 Proyecciones de acetilcolina y vigilia. La liberación de acetilcolina desde el prosencéfalo basal hacia las áreas corticales y desde las áreas de los núcleos pedunculopontino y tegmental laterodorsal (PPT/LDT) hacia el tálamo se asocian a la vigilia. La orexina/hipocretina puede estabilizar la vigilia mediante la regulación de la regulación de la acetilcolina (y otros neurotransmisores de la excitación).

LC: locus coeruleus

PPT/LDT: núcleos tegmentales pedunculopontinos y laterodorsales

RN: núcleos del rafe

NTM: núcleo tuberomamilar POVL: área preóptica ventrolateral ATV: área tegmental ventral

U.

El circuito de la vigilia: Dopamina

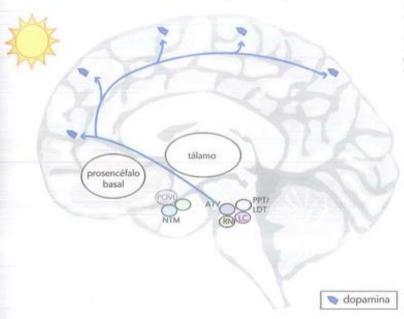


Figura 10-14 Proyecciones de dopamina y vigilia. La liberación de dopamina desde el área tegmental ventral (ATV) a las áreas corticales está asociada a la la vigilia. La orexina/ hipocretina puede estabilizar la vigilia mediante la regulación de la dopamina (y otros neurotransmisores de la excitación).

LC: locus coeruleus

PPT/LDT: núcleos tegmentales pedunculopontinos y laterodorsales

RN: núcleos del rafe

NTM: núcleo tuberomamilar POVL: área preóptica ventrolateral

ATV: área tegmental ventral

El circuito de la vigilia: Noradrenalina

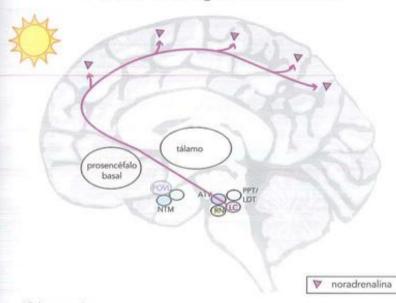


Figura 10-15 Proyecciones de noradrenalina y vigilia. La liberación de noradrenalina desde el locus coeruleus (LC) hacia áreas corticales está asociada a la vigilia. La orexina/hipocretina puede estabilizar la vigilia a través de su regulación de la noradrenalina (y otros neurotransmisores de la activación).

I.C: locus coeruleus

PPT/LDT: núcleos tegmentales pedunculopontinos y laterodorsales

RN: núcleos del rafe

NTM: núcleo tuberomamilar

POVL: área preóptica ventrolateral

El circuito de la vigilia: Serotonina

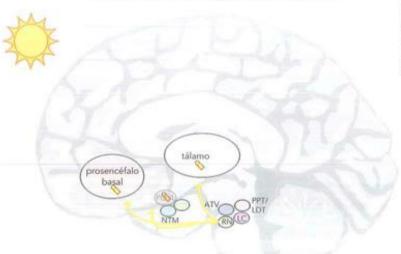


Figura 10-16 Proyecciones de serotonina y vigilia. La liberación de serotonina desde el núcleo del rafe (RN) hacia el prosencéfalo basal y el tálamo esta asociada a la vigilia. La orexina/hipocretina puede estabilizar la vigilia mediante la regulación de la serotonina (y otros neurotransmisores de la activación).

📏 serotonina

GABA

LC: locus coeruleus

PPT/LDT: núcleos tegmentales pedunculopontinos y laterodorsales

RN: núcleos del rafe

NTM: núcleo tuberomamilar POVL: área preóptica ventrolateral

POVL: área preóptica ventrolate ATV: área tegmental ventral

El circuito del sueño

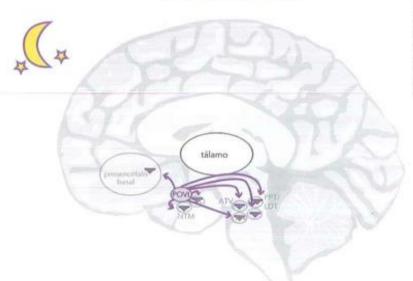


Figura 10-17 Las proyecciones GABA y el sueño. El GABA (ácido γ-aminobutírico) es liberado desde el núcleo preóptico ventrolateral (POVL) del hipotálamo hacia el núcleo tuberomamilar (NTM), el hipotálamo lateral (HL), el prosencéfalo basal y los centros neurotransmisores. Al inhibir la actividad en estas regiones cerebrales que promueven la vigilia, el GABA puede inducir el sueño.

LC: locus coeruleus

HL: hipotálamo lateral

PPT/LDT: núcleos tegmentales pedunculopontinos y laterodorsales

RN: núcleos del rafe

NTM: núcleo tuberomamilar

POVL: área preóptica ventrolateral

ATV: área tegmental ventral

Procesos de regulación del sueño

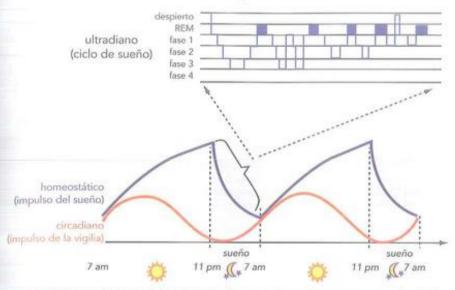


Figura 10-18 Procesos de regulación del sueño. Aquí se representan varios procesos que regulan el ciclo sueño/vigilia. El impulso circadiano de la vigilia es el resultado de los estimulos (de la luz, de la melatonina y de la actividad o del movimiento) en los núcleos supraquiasmáticos. La función homeostática reguladora del sueño se activa durante el periodo de vigilia y desciende su activación durante el sueño. Conforme progresa el día, el impulso circadiano de la vigilia disminuye y la actividad homeostática del sueño aumenta hasta que se alcanza un punto extremo en el que se dispara el promotor del sueño de los núcleos preópticos ventrolaterales (POVL) que descargan GABA en los núcleos tuberomamilares (NTM) y se inhibe el estado de vigilia. El sueño consiste en sí mismo en la suma de múltiples fases como esta que se repiten de forma cíclica; este proceso se conoce como ciclo ultradiano y se muestra en la parte superior de la figura.

del área periférica y el hipotálamo posterior. Luego, la orexina tiene una serie de efectos en cadena:

- La orexina induce la liberación de acetilcolina desde del prosencéfalo basal en las áreas corticales y de los núcleos pedunculopontino y tegmental laterodorsal en el tálamo (Figura 10-13).
- La orexina también provoca la liberación de dopamina desde el área tegmental ventral hacia las áreas corticales (Figura 10-14).
- La orexina estimula la liberación de noradrenalina desde el locus coeruleus hacia las áreas corticales (Figura 10-15).
- Por último, la orexina también estimula la liberación de serotonina desde los núcleos del rafe hacia el prosencéfalo basal y el tálamo (Figura 10-16).

A continuación, cuando la luz se atenúa, la noradrenalina del locus coeruleus y la serotonina de los núcleos del rafe se acumulan y se liberan en las neuronas del hipotálamo lateral, provocando una retroalimentación negativa que inhibe la liberación de orexina. Sin orexina, la vigilia ya no se estabiliza, y el POVL y el GABA toman el relevo y suprimen todos los neurotransmisores de la excitación (Figura 10-17). Así, se facilita el sueño y se segrega melatonina por la noche en la oscuridad. Luego el ciclo se repite cuando el descanso restablece

el impulso homeostático del sueño y la luz activa los neurotransmisores de la vigilia.

Ciclos ultradianos

Además del ciclo diario de sueño/vigilia (Figura 10-18) también existe un ciclo de sueño ultradiano (véase el recuadro de la Figura 10-18; este ciclo ocurre más rápido [ultra] que un día [dian] y por ello se denomina ultradiano). Un ciclo completo de sueño ultradiano (no REM [movimiento ocular rápido] y REM) dura aproximadamente 90 minutos y se produce de cuatro a cinco veces por noche (Figura 10-18, recuadro). Las etapas 1 y 2 del sueño constituyen el sueño no REM, mientras que las etapas 3 y 4 del ciclo de sueño forman parte del sueño más profundo, de ondas lentas. Durante el periodo de sueño normal, la duración del sueño no REM se reduce gradualmente a lo largo de la noche, mientras que la duración del sueño REM aumenta. El sueño REM se caracteriza por una actividad más rápida en el electroencefalograma (EEG) -similar a la que se observa durante los periodos de vigilia, movimientos oculares, parálisis de los músculos periféricos y una pérdida de tono muscular llamada atonía. Es durante la fase REM cuando se producen los sueños, y los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) han demostrado la activación de el tálamo, el córtex visual y

las regiones límbicas acompañado de una reducción del metabolismo en otras regiones como la córtex prefrontal dorsolateral y el córtex parietal durante el sueño REM. En cambio, hay una actividad cerebral reducida durante el sueño no REM.

Los neurotransmisores y el ciclo ultradiano del sueño

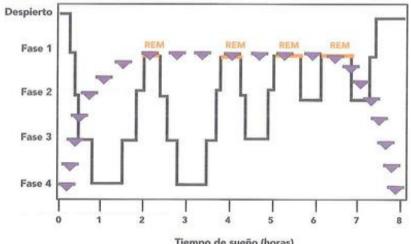
Los neurotransmisores (Figuras 10-8, 10-9 v 10-13 a 10-17) no sólo desempeñan un papel en la regulación del ciclo diario de sueño/vigilia (Figura 10-18), sino también en la regulación de las distintas fases del sueño con el ciclo ultradiano del sueño (véase el recuadro de la Figura 10-18). Así, los neurotransmisores fluctúan no sólo sobre una base circadiana (24 horas), sino también a lo largo de las distintas fases del ciclo del sueño cada noche (Figuras 10-19 a 10-22). No es de extrañar que el GABA esté «encendido» toda la noche, aumentando de forma constante durante las primeras horas de sueño, se estabiliza y luego disminuye de forma constante antes de que uno se despierte (Figura 10-19). Tampoco es sorprendente que el patrón de la orexina sea exactamente el contrario: es decir, los niveles de orexina disminuven constantemente durante las primeras horas de sueño, se estabilizan y luego aumentan de forma constante antes de que uno se despierte (Figura 10-20). El patrón de los otros neurotransmisores depende de la fase del sueño (Figuras 10-21 y 10-22). Es decir, los niveles de acetilcolina fluctúan a lo largo del ciclo de sueño, alcanzando sus niveles más bajos durante la fase 4 del sueño y alcanzando su máximo durante el sueño REM, trazando los altibajos entre la fase 4 y la REM en cada ciclo (Figura 10-21). Por otro lado, los niveles de dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina muestran una tendencia diferente, Todos ellos actúan juntos para alcanzar su máximo durante

la fase 2 del sueño y están en su nivel más bajo durante el sueño REM (Figura 10-22).

¿Por qué hay que dormir? Ya dormiré cuando muera...

Todavía hay mucho debate sobre el propósito del sueño Algunos proponen que el sueño es esencial para el crecimiento sináptico, mientras que otros sostienen que el sueño es necesario para la poda sináptica (Figura 10-23). Independientemente de cuál de las hipótesis -o combinación de ambas- sea más acertada, cada vez es más evidente que las alteraciones del ciclo de sueño/ vigilia tienen un efecto perjudicial en una miríada de funciones fisiológicas y psiquiátricas. Además de los costes económicos de los trastornos del sueño/vigilia, el riesgo de enfermedades cardiometabólicas, el cáncer. las enfermedades mentales y una peor calidad de vida en general aumentan cuando se altera el ciclo de sueño/ vigilia (Figura 10-23). Las alteraciones del sueño/vigilia pueden tener profundos efectos en el funcionamiento cognitivo, incluyendo alteraciones de la atención, déficits de la memoria y la incapacidad de procesar nueva información (Figura 10-24). (Figura 10-24). De hecho, 24 horas de privación de sueño o de la alteración crónica del sueño (es decir, 4-5 horas por noche) repercute en deficiencias cognitivas equivalentes a las que se observan cuando se produce una intoxicación etílica. Tanto el sueño REM como el no REM parecen ser esenciales para un funcionamiento cognitivo óptimo, ya que el sueño REM modula la consolidación de la memoria afectiva y el sueño no REM es fundamental para la memoria declarativa y procedimental. En el plano neurobiológico, hay pruebas de que la alteración del ciclo de sueño/vigilia afecta a la neurogénesis del hipocampo, que puede explicar en parte

Niveles de neurotransmisores a lo largo del ciclo del sueño: GABA



Tiempo de sueño (horas)

Figura 10-19 Niveles de GABA a lo largo del ciclo del sueño. Los niveles de neurotransmisores fluctúan a lo largo del ciclo del sueño. Los niveles de GABA aumentan de forma constante durante las primeras horas de sueño, se estabilizan y luego disminuyen de forma constante antes de que uno se despierte.

Niveles de neurotransmisores a lo largo del ciclo de sueño: Orexina/hipocretina

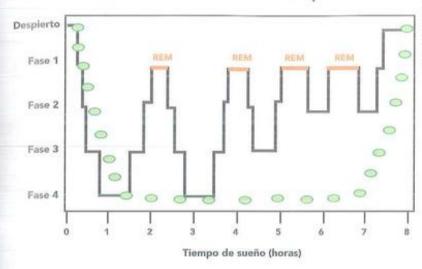


Figura 10-20 Niveles de orexina/hipocretina a lo largo del ciclo de sueño. Los niveles de neurotransmisores fluctúan a lo largo del ciclo de sueño. Los niveles de orexina/hipocretina descienden rápidamente durante la primera hora de sueño, se estabilizan y luego aumentan de forma constante antes de que uno se despierte.

Niveles de neurotransmisores a lo largo del ciclo del sueño: Acetilcolina

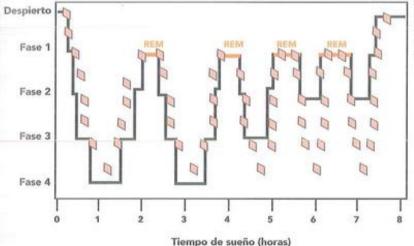


Figura 10-21 Niveles de acetilcolina a lo largo del ciclo del sueño. Los niveles de neurotransmisores fluctúan a lo largo del ciclo del sueño. Los niveles de acetilcolina dependen de la fase del sueño: son más bajos durante la fase 4 del sueño y alcanzan su máximo durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM).

los efectos conductuales de las alteraciones del ciclo de sueño/vigilia sobre la cognición.

En los últimos años, se ha generado un gran interés por la relación entre el sueño y los problemas cardiometabólicos, como la diabetes de tipo 2 y la y la obesidad (Figura 10-25). Aunque todavía se desconoce mucho, se ha demostrado que la alteración del ciclo sueño/vigilia afecta a los niveles circulantes de las sustancias anoréxicas (inhibidoras del apetito)

y la hormona orexigénica (estimulante del apetito) (Figura 10-25). Estos cambios conducen a un metabolismo disfuncional de la insulina, la glucosa y los lípidos; esto, a su vez, puede aumentar el riesgo de obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Además, se ha demostrado que un ciclo del sueño/ vigilia alterado afecta a las fluctuaciones naturales de la microbiota intestinal, lo que podría favorecer la intolerancia a la glucosa y la obesidad.

Niveles de neurotransmisores a lo largo del ciclo de sueño: Figura 10-22 Niveles de monoaminas a lo largo del ciclo de sueño. Los niveles de ciclo de sueño. Los niveles de sueño. Los niveles de sueño.

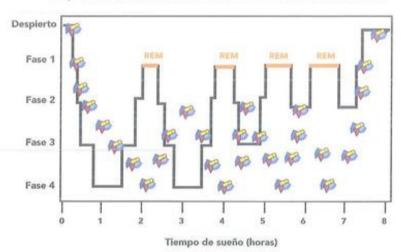


Figura 10-22 Niveles de monoaminas a lo largo del ciclo de sueño. Los niveles de neurotransmisores fluctúan a lo largo del ciclo del sueño. Las monoaminas dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina están en sus niveles más bajos durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM) y alcanzan su máximo nivel durante la fase 2 del sueño.

Epidemiología y costes de los trastornos del sueño/vigilia

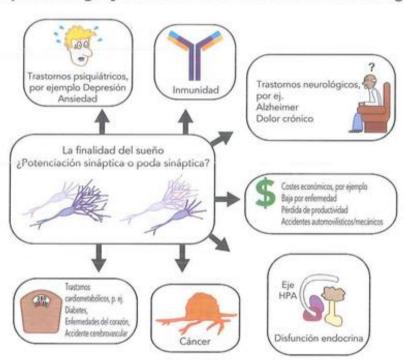


Figura 10-23 Costes de los trastornos del sueño/ vigilia, Las alteraciones del ciclo de sueño/vigilia pueden influir profundamente en la salud física y mental. Desde una perspectiva neuropatológica, la interrupción del sueño puede afectar a la potenciación sináptica y/o a la poda sináptica. El sueño alterado de manera crónica puede aumentar el riesgo de enfermedades mentales, trastomos cardiometabólicos y cáncer, así como alterar la función inmunológica y endocrina. Eje HPA: eje hipotalámico-pituitario-adrenal.

Sueño y cognición

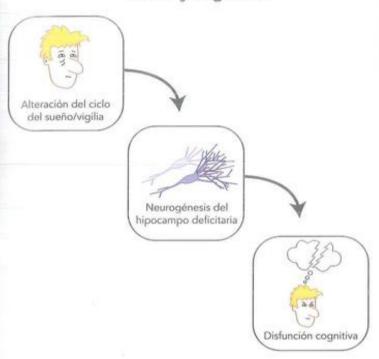


Figura 10-24 Sueño y cognición. Se ha demostrado que las alteraciones del ciclo del sueño/vigilia perjudican la neurogênesis del hipocampo, lo que puede explicar en parte los profundos efectos de la privación del sueño en el funcionamiento cognitivo, incluyendo alteraciones de la atención, déficits de memoria y la incapacidad de procesar nueva información.

Sueño y obesidad

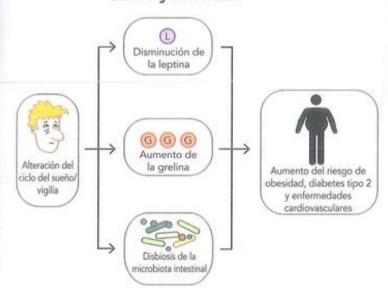


Figura 10-25 Sueño y obesidad. Las alteraciones del ciclo sueño/vigilia pueden disminuir los niveles circulantes de la hormona inhibidora del apetito, la leptina, y aumentar los niveles circulantes de la hormona estimulante del apetito, la grelina, además de contribuir a la disbiosis de la microbiota intestinal. Estos cambios pueden conducir a un mayor riesgo de obesidad, diabetes de tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

INSOMNIO

¿Qué es el insomnio?

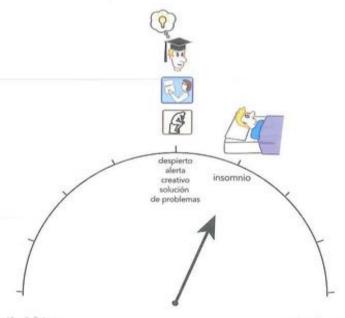
Una forma de conceptualizar el insomnio es estar hiperactivo por la noche (Figura 10-26). No está bien establecido por qué algunas personas con insomnio tienen hiperactivación nocturna o cómo se produce, pero las pruebas más recientes de estudios de neuroimagen en humanos sugieren que en el insomnio no se trata tanto de una incapacidad del cerebro para activar circuitos relacionados con el sueño desde POVL (mostrado en la Figura 10-17), sino la incapacidad de desconectar los circuitos relacionados con la excitación (mostrados en las Figuras 10-8, 10-9, 10-13 hasta la 10-16). Algunos pacientes con insomnio nocturno también están hiperactivos e incluso ansiosos durante el día y, a pesar de la falta de sueño, no se sienten necesariamente somnolientos durante la jornada. Cualquiera que sea la causa de esta hiperactivación, ya sea hiperactividad cortical que impide que los neurotransmisores que fomentan la vigilia por la noche realicen su función, o incluso un exceso de orexina estabilizadora de la vigilia que los mantiene despiertos, es algo que todavía se está investigando.

Diagnóstico y comorbilidades

Aproximadamente 40 millones de personas en Estados Unidos padecen insomnio crónico, y otros

20 millones sufren insomnio episódico, Sin embargo, hasta un 70% de las personas con insomnio pueden no informar de ello a su médico. Muchas afecciones están relacionadas con el insomnio, como una higiene del sueño inadecuada, enfermedades médicas, otros trastornos del sueño y la vigilia, como trastornos del ritmo circadiano, el síndrome de las piernas inquietas y la apnea del sueño; efectos de medicamentos o sustancias de abuso; y trastornos psiquiátricos (Figura 10-27). El insomnio puede autoperpetuarse en el sentido de que los episodios repetidos de vigilia en la cama pueden asociarse a la ansiedad y el insomnio. Varios factores biológicos han sido asociados con el insomnio, incluyendo una mayor activación del sistema nervioso autónomo, el metabolismo anormal de la glucosa, disminución de los niveles de GABA, secreción nocturna de melatonina, inflamación sistémica y la reducción del volumen cerebral (Figura 10-28). También hay varios factores genéticos que se han relacionado con un mayor riesgo para el insomnio (Figura 10-28). El insomnio puede ser un factor de riesgo o un síntoma prodrómico de diversos trastornos psiquiátricos, como la depresión, la ansiedad y el uso de sustancias (Figura 10-29). Además, el insomnio debido a una enfermedad psiquiátrica, especialmente la depresión, puede ser más probable que persista que el insomnio debido a otras causas. Por el contrario, los pacientes con depresión que se quejan de

Insomnio: ¿Excesiva activacion nocturna?



activación deficiente

activación excesiva

Figura 10-26 Insomnio: ¿Excesiva activación nocturna? El insomnio puede ser entendido como un estado de activación durante la noche. Los agentes que reducen la activación del cerebro como los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA (como por ejemplo, las benzodiacepinas, los "fármacos Z"), los antagonistas de la histamina 1 y los antagonistas de la serotonina 2A/2C) pueden transformar el estado de hiperactivación en sueño.

10

Condiciones asociadas al insomnio

Condiciones médicas



Abuso de sustancias

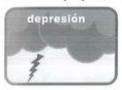


insomnio. Hay numerosas afecciones que se asocian al insomnio, incluyendo condiciones médicas trastornos psiquiátricos, otros trastornos del sueño/vigilia, y el consumo de sustancias. El insomnio también puede estar relacionado con efectos secundarios de la

medicación.

Figura 10-27 Condiciones asociadas al

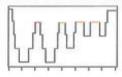
Condiciones psiquiátricas



Causas psicológicas conductuales



Trastornos del sueño/vigilia



Efectos secundarios de la medicación



Biología del insomnio

Anomalías neuroanatómicas

 Reducción de la materia gris en el córtex orbitofrontal izquierdo y en el hipocampo



Anomalías neurobiológicas

- · Disminución de los niveles de GABA en los córtex occipital y cingulado anterior
- · Reducción de la secreción noctuma de melatonina
- Aumento del metabolismo de la glucosa
- Reducción atenuada del metabolismo de la glucosa relacionada con el sueño en las regiones que promueven la vigilia
- Disminución del BDNF sérico

GABA





Anomalías del sistema nervioso autónomo

- · Elevación y variabilidad de la frecuencia cardíaca
- · Aumento de la tasa metabólica
- Aumento de la temperatura corporal
- Activación del eje HPA
- Aumento de la NA

Eje HPA

Inflamación sistémica



- · Polimarfismos del gen CLOCK
- · Polimorfismos del gen del receptor GABA-A
- · Polimorfismos del gen del transportador de la recaptación de serotonina (TSER)
- · Polimorfismos del gen del antigeno leucocitario humano (HLA)
- · Modificaciones epigenéticas que afectan a los genes implicados en la respuesta al estrés

Figura 10-28 Biología del insomnio. Numerosos aspectos neuroanatómicos, neurobiológicos y anomalías autonómicas han sido asociados al insomnio. También existen diversos factores genéticos que se han relacionado con un mayor riesgo de padecer insomnio.

Insomnio y enfermedad psiquiátrica

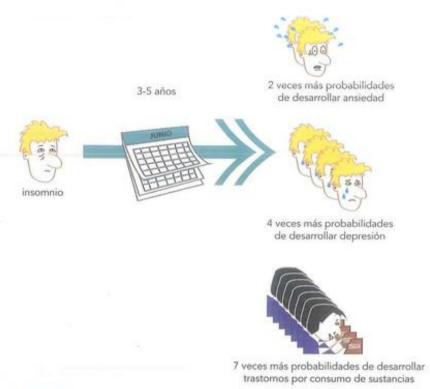


Figura 10-29 Insomnio y enfermedades psiquiátricas. Los indivíduos con insomnio tienen un mayor riesgo de desarrollar ansiedad, depresión y trastornos por consumo de sustancias. No se sabe si esto refleja que el insomnio es un factor de riesgo o un síntoma prodrómico.

insomnio (aproximadamente el 70% de los individuos con depresión) muestran una peor respuesta al tratamiento, mayores episodios depresivos y un peor resultado general a largo plazo.

El insomnio se ha clasificado tradicionalmente como «secundario» (es decir, un síntoma de una enfermedad psiquiátrica o médica) o «primario» (es decir, no asociado a una enfermedad psiquiátrica o médica ni resultado del abuso de sustancias o de la abstinencia) (Figura 10-30). Sin embargo, ahora se entiende mejor que el insomnio es a menudo una comorbilidad más que síntoma de enfermedades psiquiátricas y médicas.

Los criterios diagnósticos revisados más recientes del DSM-5 del insomnio pretenden eliminar los conceptos de insomnio secundario y primario y en su lugar reconocer la intrincada relación bidireccional, perpetuando la relación bidireccional entre el insomnio y las condiciones psiquiátricas y médicas (Figura 10-30). Los pacientes con insomnio a menudo se quejan de la mala calidad o

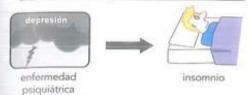
duración del sueño, dificultad para conciliar el sueño, despertares nocturnos, o que se despiertan antes de lo deseado (Figura 10-31). Muchos pacientes también informan de una mala restauración del sueño y, por tanto, fatiga diurna, alteraciones cognitivas y del humor.

La polisomnografía no suele estar indicada para el diagnóstico de insomnio, pero puede ser útil para descartar narcolepsia, el síndrome de las piernas inquietas (SPI) o la apnea obstructiva del sueño (AOS). Aunque las medidas subjetivas de la duración del sueño a menudo no se correlacionan con las medidas objetivas, las evaluaciones subjetivas del sueño son, sin embargo, importantes, ya que las quejas relacionadas con la duración del sueño están fuertemente asociadas al insomnio persistente y pueden ser bastante difíciles de tratar (Figura 10-31). Por lo tanto, el insomnio puede tratarse como un síntoma subjetivo y como un trastorno objetivo de la excitación para obtener los mejores resultados y la satisfacción del paciente.

10

Criterios del DSM-5 para el insomnio

Antiguos criterios diagnósticos: "Insomnio secundario"



Nuevos criterios diagnósticos: El insomnio como comorbilidad



Figura 10-30 Criterios del DSM-5 para el insomnio. El insomnio ha sido anteriormente ha sido conceptualizado como primario (no relacionado con otra afección) o secundario (un síntoma de otra condición). Sin embargo, el insomnio puede ser más a menudo comórbido que un síntoma de otro trastorno, un concepto que se reconoce en el DSM-5.

Diagnóstico del insomnio



insomnio

Criterios sugeridos para definir el insomnio:

Latencia media del sueño > 30 min Despertar tras el inicio del sueño (WASO) > 30 min Eficiencia del sueño < 85% Tiempo total de sueño < 6,5 horas

Figura 10-31 Criterios sugeridos para identificar el insomnio. La mayoría de las veces, el insomnio se diagnostica utilizando medidas subjetivas. Esto puede reflejar la dificultad para conciliar el sueño (latencia del sueño), la vigilia después del inicio del sueño, la mala calidad del sueño y la reducción general de la duración del sueño.

TRATAMIENTO DEL INSOMNIO: FÁRMACOS CON ACCIONES HIPNÓTICAS

Los agentes que tratan el insomnio se dividen en dos categorías. La primera es la de los fármacos que reducen la activación cerebral del sueño mediante la activación del GABA en el centro hipotalámico del sueño (POVL ilustrado en la Figura 10-17). Todos los fármacos de esta categoría son moduladores alostéricos positivos (MAP) de los receptores GABA, (GABA, MAP), es decir, las

benzodiacepinas y los «fármacos Z».

Si el insomnio se debe a un exceso de excitación y no de sueño, cabe preguntarse si el refuerzo del sueño con las populares benzodiacepinas y los fármacos Z es la mejor manera de tratar el insomnio. Por lo tanto, también se puede tratar el insomnio reduciendo la excitación; los fármacos que hacen esto forman la segunda categoría de agentes para el insomnio. La excitación puede reducirse por muchos mecanismos de esta categoría: por ejemplo, bloqueando las orexinas (con antagonistas duales de los receptores de orexina o DORA), bloqueando la histamina (con antagonistas H.), bloqueando la serotonina (con antagonistas 5HT,1), y bloqueando la noradrenalina (con antagonistas o.). Independientemente de la estrategia que se adopte para tratar el insomnio, la idea es desplazar el estado de excitación anormal y no deseado a la hora de acostarse de hiperactivo a dormido (Figura 10-32).

Benzodiacepinas (moduladores alostéricos positivos GABA_A)

Hay al menos cinco benzodiacepinas aprobadas específicamente para el insomnio en los Estados Unidos (Figura 10-33), aunque hay otras aprobadas en diferentes países. Varias benzodiacepinas aprobadas para el tratamiento de los trastornos de ansiedad también se utilizan para tratar el insomnio. El uso de las benzodiacepinas para el tratamiento de la ansiedad se estudia en el Capítulo 8 sobre los trastornos de ansiedad. El mecanismo de acción de las benzodiacepinas en los receptores GABA, como moduladores alostéricos positivos (MAP) se trata en el Capítulo 6 y se ilustra en las Figuras 6-17 a 6-23. Estos fármacos presumiblemente actúan para tratar el insomnio facilitando la neurotransmisión GABA en los circuitos inhibitorios del sueño que surgen de la POVL hipotalámica (Figura 10-17).

Las benzodiacepinas se unen sólo a algunos receptores GABA_A. Los receptores GABA_A se clasifican por la isoforma específica que contienen, por su sensibilidad o insensibilidad a las benzodiacepinas, por si facilitan la neurotransmisión inhibitoria tónica o fásica, y por si son sinápticos o extrasinápticos (véase el Capítulo 6 y las Figuras 6-17 a 6-23). Las benzodiacepinas, así como los

Para fomentar el sueño

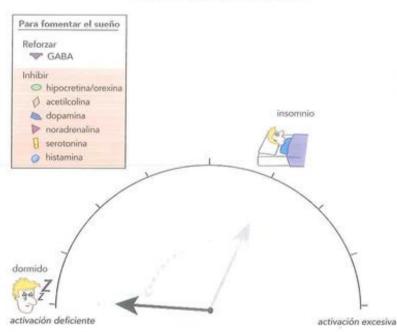


Figura 10-32 Fomentar el sueño. Para tratar el insomnio, se pueden administrar medicamentos que mejoren el impulso del sueño, como las benzodiacepinas o fármacos Z. También se pueden administrar medicamentos que reducen la excitación inhibiendo la neurotransmisión implicada en la vigilia; en particular con antagonistas de los receptores de orexina, histamina, serotonina o noradrenalina.

fármacos Z relacionados que se comentan a continuación, se dirigen a los receptores GABA, que contienen una subunidad y, están localizados en áreas postsinápticas y median la neurotransmisión inhibitoria fásica. Para que un receptor GABA, sea sensible a las benzodiacepinas o a un fármaco Z, debe haber dos unidades β más una unidad γ del subtipo γ, o γ, más dos unidades α del subtipo α,, α, o α, (véase el Capítulo 6 y la Figura 6-20C). Las benzodiacepinas y los fármacos Z se unen a un sitio molecular del receptor GABA, que es diferente del sitio donde se une el GABA (por lo tanto, alostérico u «otro sitio»). Las benzodiacepinas disponibles actualmente no son selectivas para los receptores GABA. con diferentes subunidades α (Figura 10-33). Como se discutió en el Capítulo 6, los receptores GABA, que contienen una subunidad o son extrasinápticos, median la neurotransmisión tónica y son insensibles a las benzodiacepinas y a los fármacos Z.

Dado que las benzodiacepinas pueden causar problemas a largo plazo, como la pérdida de eficacia con el tiempo (tolerancia) y los efectos de la abstinencia, incluido el insomnio de rebote en algunos pacientes que es peor que su insomnio original, generalmente se consideran agentes de segunda línea para su uso como fármacos hipnóticos. Sin embargo, cuando los agentes hipnóticos de primera línea (ya sean fármacos Z o bloqueadores de otros receptores de neurotransmisores) no funcionan, las benzodiacepinas todavía tienen un lugar en el tratamiento del insomnio,

especialmente para el insomnio grave y resistente al tratamiento asociado a diversas enfermedades psiquiátricas y médicas.

Fármacos Z (moduladores alostéricos positivos de los GABA_A)

Otro grupo de fármacos moduladores alostéricos positivos de los GABA,, a veces denominados «fármacos Z» (porque todos empiezan por la letra Z: zaleplon, zolpidem, zopiclona), también se prescriben por sus efectos hipnóticos (Figura 10-34). Hay debate sobre si los fármacos Z se unen a un sitio alostérico diferente al de las benzodiacepinas, o si se unen al mismo sitio pero quizás de una manera molecular diferente que podría producir menos tolerancia y dependencia. Independientemente de que la unión de los fármacos Z sea diferente a la de las benzodiacepinas en el sitio alostérico de los llamados receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas, algunos fármacos Z se unen selectivamente a las subunidades α, de los receptores GABA, sensibles a las benzodiacepinas (por ejemplo, zaleplon y zolpidem) (Figura 10-34). En cambio, las benzodiazepinas (y la zopiclona/eszopiclona) se unen a cuatro subunidades oz (α,, α,, α, y α,) (Figuras 10-33 y 10-34). La importancia funcional de la selectividad cx, aún no se ha demostrado, pero puede contribuir a un menor riesgo de tolerancia y dependencia. Se sabe que el subtipo oz, es fundamental para producir sedación y, por tanto, es el objetivo de todos los hipnóticos GABA, MAP eficaces, tanto las

Benzohipnóticos

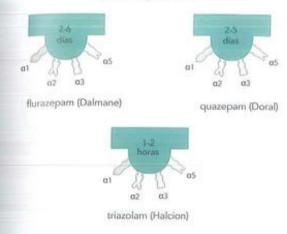




Figura 10-33 Hipnóticos benzodiacepinicos. Aquí se muestran cinco benzodiacepinas que están aprobadas en Estados Unidos para el insomnio. Entre ellas se encuentran el flurazepam y el quazepam, que tienen vidas medias ultra largas; triazolam, que tiene una vida media ultra corta; y el estazolam y el temazepam, que tienen vidas medias moderadas. Estas benzodiacepinas no son selectivas para los receptores GABAA con diferentes subunidades α.

benzodiacepinas como los fármacos Z. El subtipo α_1 también está relacionado con la sedación diurna, acciones anticonvulsivas y posiblemente amnesia. Se cree que las adaptaciones de este receptor con tratamientos hipnóticos crónicos que se dirigen a él conducen a la tolerancia y capacidad de abstinencia. Los subtipos de receptores α_2 y α_3 están relacionados con acciones ansiolíticas, relajantes musculares y potenciadoras del alcohol. Por último, el subtipo α_2 principalmente en el hipocampo, puede estar relacionado con la cognición y otras funciones.

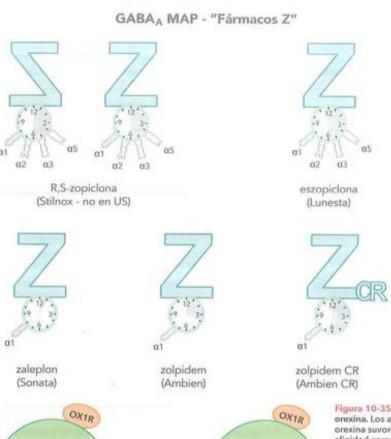
Existen múltiples versiones de dos de los fármacos Z, zolpidem y zopiclona disponibles para uso clínico. Para el zolpidem, hay una formulación de liberación controlada conocida como zolpidem CR (Figura 10-34) que prolonga la duración de la acción del zolpidem de liberación inmediata de unas 2-4 horas a una duración más optimizada de 6-8 horas, mejorando el mantenimiento del sueño. Hay disponible una formulación de dosificación alternativa de zolpidem sublingual con un inicio más rápido y administrada a una fracción de la dosis nocturna habitual que se toma en mitad de la noche para pacientes con insomnio medio. En el caso de

la zopiclona, existe una mezcla racémica de zopiclona R y S, disponible fuera de EE.UU., y el único enantiómero S, la eszopiclona disponible en EE.UU. (Figura 10-34). Las diferencias clínicamente significativas entre el enantiómero activo y la mezcla racémica son objeto de debate.

Antagonistas duales de los receptores de orexina (DORA)

Las orexinas/hipocretinas, sus receptores y sus vías se han discutido anteriormente y se ilustran en las Figuras 10-9 a 10-12. El bloqueo farmacológico de los receptores de orexina tiene acciones hipnóticas, pero no por potenciar la acción inhibidora del GABA en el centro promotor del sueño (POVL) como lo hacen las benzodiacepinas y los fármacos Z (Figura 10-17). En cambio, los antagonistas duales de los receptores de orexina (DORA) (en ambos receptores de orexina 1 y 2) bloquean los efectos estabilizadores de la vigilia de las orexinas, especialmente en los receptores de orexina 2 (Figuras 10-35, 10-36). Los DORA inhiben la capacidad de las orexinas naturales de promover la liberación de otros neurotransmisores que promueven la vigilia como la histamina, la acetilcolina, la noradrenalina, dopamina y serotonina (como se muestra en la Figura 10-37). Tras la administración de un DORA, la excitación deja de promoverse y la vigilia ya no se estabiliza con las orexinas, y el paciente se duerme. Tanto el suvorexant como el lemborexant (Figura 10-35) meioran no sólo el inicio sino también el mantenimiento del sueño y lo hacen sin los efectos secundarios esperados de una benzodiacepina o de un hipnótico de tipo Z, a saber, la falta de dependencia, abstinencia, rebote, marcha inestable, caídas, confusión, amnesia o depresión respiratoria.

Tanto el suvorexant como el lemborexant (Figura 10-35) son inhibidores reversibles, lo que significa que a medida que las orexinas endógenas se acumulan por la mañana, la acción inhibidora de los DORA se invierte. Así, por la noche, los DORA tienen más efecto, ya que hay una mayor proporción de fármaco en relación con la orexina. Al comenzar el día, los niveles de orexina aumentan justo cuando los niveles de DORA están más bajos, y hay menos cantidad de fármaco en relación con la cantidad de orexina presente, (es decir, menor proporción de fármaco respecto a la orexina). Cuando el umbral de bloqueo de los receptores de orexina ya no está presente, el paciente se despierta. Suvorexant tiene una afinidad comparable por los receptores de orexina 1 y 2 y el lemborexant tiene mayor afinidad por los receptores de orexina 2 que los receptores de orexina 1 (Figura 10-35). El lemborexant supuestamente muestra una cinética de asociación y disociación mucho más rápida en los receptores de orexina 2 que el suvorexant. El significado clínico de esto es incierto pero puede implicar una reversibilidad más rápida del lemborexant que del suvorexant por la mañana, ya que los niveles de orexina endógena se elevan para competir por la



lemborexant

OX2R

Figura 10-34 Fármacos Z: Moduladores alostéricos (MAP). Aquí se muestran varios fármacos Z. Entre ellos se encuentran la zopiclona racémica (no disponible en Estados Unidos), eszopiclona, zaleplon zolpidem y zolpidem CR. El zaleplón, el zolpidem y el zolpidem CR son selectivos para los receptores GABA, que contienen la subunidad α_i ; sin embargo, no parece que la zopiclona o la eszopiclona tengan esta misma selectividad.

Figura 10-35 Antagonistas de los receptores de orexina. Los antagonistas duales de los receptores de orexina suvorexant y lemborexant. Suvorexant tiene afinidad comparable por los receptores de orexina 1 (OX1R) y 2 (OX2R), mientras que el lemborexant tiene mayor afinidad por el OX2R que por el OX1R.

unión a los receptores de orexina. Otros DORAs (como el daridorexant) y también antagonistas selectivos de la orexina 2 y orexina 1 selectivos están actualmente en desarrollo. La competencia del neurotransmisor endógeno con el fármaco por el mismo receptor es un concepto que también se discute en el Capítulo 7 en relación con los antagonistas de la D₃ y la propia dopamina en el receptor D₄ (véase la Figura 7-72).

Hipnóticos serotoninérgicos

suvorexant

OX2R

Uno de los hipnóticos más populares es el antagonista 5HT_{2A}/ci₄/H₁ trazodona (Figura 7-46), aunque este agente no está aprobado específicamente para el tratamiento de insomnio (véase el Capítulo 7 sobre el uso de la trazodona en la depresión y las Figuras 7-45 a 7-47). La trazodona, como los DORAs, es otro agente que actúa reduciendo la excitación en el insomnio en lugar de aumentar el impulso del sueño. El mecanismo hipnótico de la trazodona se produce mediante el bloqueo de los neurotransmisores de la excitación: serotonina, noradrenalina e histamina (Figura 7-46). El bloqueo de las vías α, -adrenérgicas y de las vías histaminérgicas H, se discute como un efecto secundario de algunos fármacos para la psicosis en el Capítulo 5 y queda ilustrado en las Figuras 5-13 y 5-14. De hecho, no interesa el bloqueo de todos estos neurotransmisores de excitación durante el día. Sin embargo, cuando se combina el bloqueo α,

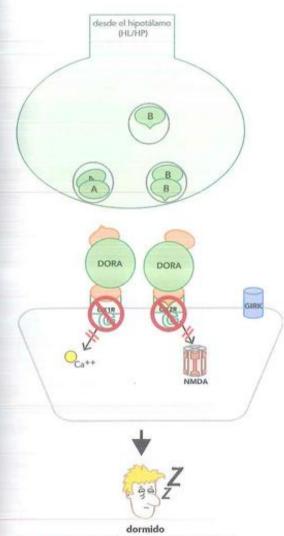


Figura 10-36 Bloqueo de los receptores de orexina. La neurotransmisión de la orexina está mediada por dos tipos de receptores postsinápticos acoplados a proteinas G, la orexina 1 (OX1R) y la orexina 2 (OX2R). Los OX1R se expresan especialmente en el locus coeruleus noradrenérgico, mientras que los OX2R se expresan ampliamente en el histaminérgico del núcleo tuberomamario (NTM). El bloqueo de los receptores de orexina mediante antagonistas duales de los receptores de orexina mediante antagonistas duales de los receptores de orexina (DORA) impide los efectos excitatorios de los neurotransmisores de orexina. En particular, el bloqueo de los OX2R conduce a la disminución de la expresión de los receptores de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato) e impide la inactivación de los canales de potasio de rectificación interna regulados por la proteína G (GIRK). HL/HP: hipotálamo lateral/hipotálamo posterior.

con el bloqueo de H, (descrito a continuación e ilustrado en las Figuras 10-38 a 10-40), más el antagonismo de la 5HT2A, se produce un efecto hipnótico. El antagonismo 5HT2A (Figuras 7-45 y 7-46) mejora específicamente el sueño de ondas lentas/sueño profundo, que puede correlacionarse con el sueño reparador e incluso meiora del dolor y la fatiga diurnos.

La trazodona se estudió inicialmente para la depresión a altas dosis que también bloquean la recaptación de serotonina (Figura 7-45), y se administró en una formulación de liberación inmediata y acción corta dos o tres veces al día. Aunque eficaz como antidepresivo, también provocaba sedación diurna. Se descubrió por casualidad que reducir la dosis de trazodona de liberación inmediata y administrarla por la noche la hacía un hipnótico muy eficaz, que desaparecía antes de la mañana, y así nació un nuevo agente hipnótico que ha continuado siendo el agente más prescrito para dormir en el mundo. Para que la trazodona tenga una acción antidepresiva óptima, hay que aumentar la dosis y, para que sea tolerada, debe administrarse en una forma de liberación controlada una vez al día que genere niveles en sangre superiores a los necesarios para la acción antidepresiva pero por debajo de los necesarios para la acción hipnótica sedante (Figura 7-47). La trazodona no se ha asociado con tolerancia, abstinencia, dependencia o rebote.

Antagonistas de la histamina 1 como hipnóticos

Está bien establecido que los antihistamínicos son sedantes. Los antihistamínicos son populares como ayudas para dormir de venta libre (especialmente los que contienen difenhidramina/Benadryl o doxilamina) (Figura 10-38). Dado que los antihistamínicos han sido ampliamente utilizados durante muchos años no sólo como agentes hipnóticos, sino también para el tratamiento de las alergias, existe la percepción errónea de que las propiedades de los agentes clásicos como la difenhidramina se aplican a cualquier fármaco con propiedades antihistamínicas. Esto incluye la idea de que todos los antihistamínicos tienen efectos secundarios «anticolinérgicos», como visión borrosa, estreñimiento problemas de memoria o sequedad de boca que causan efectos de resaca al día siguiente día cuando se usan como hipnóticos por la noche; también de que se desarrolla tolerancia a sus acciones hipnóticas; y que causan aumento de peso. Ahora parece que algunas de estas ideas sobre los antihistamínicos se deben al hecho de que la mayoría de los agentes con potentes propiedades antihistamínicas tienen también acciones anticolinérgicas (Figuras 10-38 y 10-39). Esto se aplica no sólo a los antihistamínicos utilizados para la alergia, sino también a medicamentos aprobados para su uso en psicosis (por ejemplo, clorpromazina Figura 5-27 y quetiapina Figura 5-45) y la depresión (como la doxepina Figura 10-39 y otros antidepresivos tricíclicos Figura 7-67), pero también se utilizan a dosis bajas como agentes hipnóticos.

El antidepresivo tricíclico doxepina es un caso interesante por su gran afinidad por el receptor H₁. A dosis bajas o muy bajas, muy inferiores a las necesarias para el tratamiento de la depresión, es un antagonista

Acciones hipotéticas de los DORAs

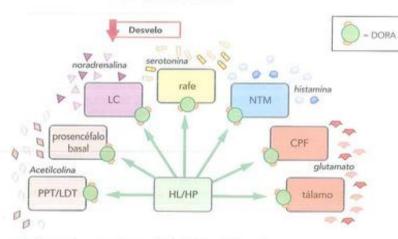


Figura 10-37 Acciones hipotéticas de los antagonistas de los receptores duales de orexina (DORAs). Al bloquear los receptores de orexina y en particular los receptores de orexina 2, los DORAs impiden que la orexina impulse la liberación de otros neurotransmisores fomentan la vigilia.

¿Cuál es el mecanismo de la difenhidramina (Benadryl) como hipnótico?

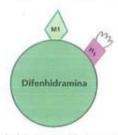


Figura 10-38 Difenhidramina. La difenhidramina es un antagonista de los receptores de la histamina 1 (H₁) utilizado habitualmente como hipnótico. Sin embargo, este agente no es selectivo para los receptores H₁ y, por lo tanto, también puede tener efectos adicionales. Concretamente, la difenhidramina es también un antagonista de los receptores muscarinicos 1 (M₁) y por tanto puede tener efectos anticolinérgicos (visión borrosa, estreñimiento, problemas de memoria, sequedad de boca).

selectivo relativamente para H. (Figura 10-39), sin propiedades anticolinérgicas no deseadas, ni las propiedades de bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina que la convierten en un fármaco para la depresión a dosis elevadas (Figura 10-39). De hecho, la doxepina es tan selectiva a dosis bajas que incluso se está utilizando en dosis traza como ligando de PET para marcar selectivamente los receptores H, del sistema nervioso central. A dosis clínicas mucho menores que las necesarias para sus acciones antidepresivas doxepina ocupa un número considerable de receptores H. del sistema nervioso central (Figuras 10-39 y 10-40) y ha demostrado tener acciones hipnóticas. El bloqueo de uno de los neurotransmisores de excitación más importantes, la histamina, y sus acciones en los receptores H. es claramente una forma eficaz de inducir el sueño.

Los antagonistas H₁ sólo se han asociado anecdóticamente con la tolerancia, pero no con la abstinencia, la dependencia o el rebote.

Anticonvulsivos como hipnóticos

Los anticonvulsivos no están aprobados para el tratamiento del insomnio, pero algunos se prescriben fuera de ficha para fomentar el sueño, especialmente la gabapentina y la pregabalina. El mecanismo de acción de estos agentes como canal abierto, inhibidores de canal iónico regulado por voltaje, también llamados ligandos α,δ, se basa en el mecanismo de acción de estos agentes. se explica en el Capítulo 9 sobre el dolor y se ilustra en las Figuras 9-15 a 9-18. Estos ligandos α,δ están aprobados no sólo para el dolor y la epilepsia, sino también en algunos países para la ansiedad, y sus acciones ansiolíticas se explican en el Capítulo 8 sobre la ansiedad y se ilustran en las Figuras 8-17 y 8-18. Aunque no son especialmente sedantes, los ligandos α,δ pregabalina y la gabapentina pueden mejorar el sueño de onda lenta, el sueño reparador y ayudar a mejorar el dolor.

Acciones hipnóticas y farmacocinéticas: El sueño, a merced de los niveles farmacológicos

Hasta ahora en este Capítulo, hemos discutido las propiedades farmacodinámicas de los fármacos para tratar el insomnio; es decir, su mecanismo de acción farmacológica. Muchas áreas de la psicofarmacología implican fármacos clasificados por sus acciones moleculares inmediatas, pero que tienen importantes eventos moleculares retardados que están más claramente vinculados a su efecto terapéutico, que también suele ser retardado. Esto no es así en el caso de los fármacos con acciones hipnóticas. En el caso de agentes inductores del sueño, sus efectos farmacológicos

¿Cuál es el mecanismo de la doxepina como hipnótico?

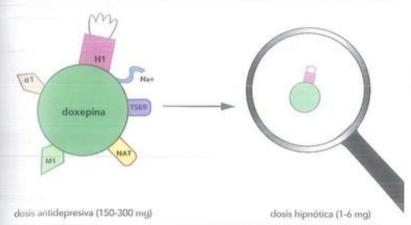


Figura 10-39 Doxepina. La doxepina es un antidepresivo tricíclico (ATC) que, a dosis antidepresivas (150-300 mg/dia), inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina y es un antagonista de los receptores de histamina 1 (H₁), muscarínicos 1 (M₁) y α₁-adrenérgicos. A dosis bajas (1-6 mg/dia), sin embargo, la doxepina es bastante selectiva para los receptores H, y puede utilizarse como hipnótico.

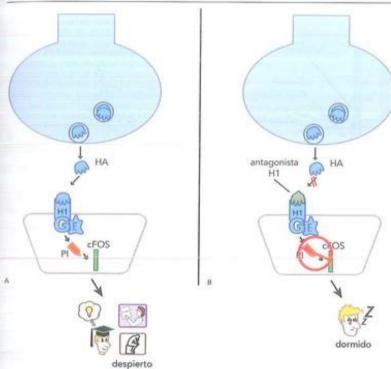


Figura 10-40 Antagonismo de histamina 1. (A) Cuando la histamina (HA) se une a los receptores postsinápticos de histamina 1 (H₁) activa un sistema de segundo mensajero que activa el fosfatidil inositol (PI) y el factor de transcripción cFOS. Esto da lugar a un estado de vigilia y un estado de alerta normal. (B) Los antagonistas H₁ impiden la activación de este segundo mensajero y, por tanto, pueden causar somnolencia.

inmediatos provocan sus acciones terapéuticas inmediatas. De hecho, su inducción del sueño está teóricamente a «merced» de que su fármaco esté por encima de un umbral crítico de ocupación del receptor. En el caso de los fármacos GABA, ese umbral, basado en estudios preclínicos es de alrededor del 25-30% de ocupación del receptor (Figura 10-41A). En el caso de los DORA, se sitúa en torno al 65%

pro-cognitivo alerta

de ocupación del receptor (Figura 10-41A). Para los antagonistas de serotonina e histamina el umbral no está tan bien investigado, pero es probable que sea alrededor del 80% para un solo receptor bloqueado, o menos si se bloquea más de un receptor al mismo tiempo. Sean cuales sean los umbrales exactos, el concepto es claro: tan pronto como un hipnótico se eleva por encima de su umbral de inducción del sueño, comenzamos a

dormir, y tan pronto como el fármaco cae por debajo de este umbral, nos despertamos. En la práctica, estos efectos pueden no ser inmediatos, y estar cerca del umbral puede significar somnolencia pero no sueño. No obstante, se trata de un concepto importante porque no es tanto la vida media farmacocinética de un fármaco hipnótico (es decir, el tiempo que tarda en desaparecer la mitad del fármaco), sino su duración por encima del umbral del sueño. Estos conceptos se ilustran en la Figura 10-41A-D; el perfil ideal para un hipnótico se muestra en la Figura 10-41A: ni un tiempo demasiado corto por encima del umbral, ni demasiado largo, sino lo «justo», la solución Ricitos de Oro. En las Figuras 10-41B y 10-41C se muestra el concepto de vida media

demasiado larga, pero sobre todo demasiado largo por encima del umbral: «demasiado caliente» y el resultado son los efectos residuales del día siguiente. Por último, el concepto de una vida media demasiado corta, pero sobre todo no lo suficientemente larga por encima del umbral (Figura 10-41D): «demasiado frío» y el resultado son despertares matutinos antes de la hora deseada. Estos mismos conceptos de que un fármaco tiene que superar un umbral y mantener su nivel por encima de ese umbral para ser eficaz, se aplican a otra área de la psicofarmacología: a saber, el uso de estimulantes para el tratamiento del TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad). Esto se tratará en el Capítulo 11 sobre el TDAH.

La solución Ricitos de Oro El agente hipnótico ideal

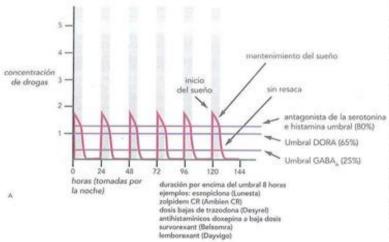
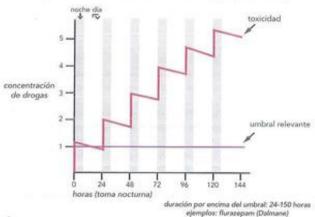


Figura 10-41A, B Farmacocinética de los hipnóticos, parte 1. (A) Para los fármacos GABA,, el umbral crítico de ocupación del receptor para la aparición de efectos hipnóticos es del 25-30%, para los antagonistas de los receptores de orexina (DORA) es del 65%, y para los antagonistas de la serotonina y la histamina se cree que es del 80%. Tanto desde el inicio hasta alcanzar el umbral, como la duración del tiempo por encima del umbral del sueño son importantes para la eficacia. El agente hipnótico ideal tendría una duración por encima del umbral de aproximadamente 8 horas. (B) Los hipnóticos con vidas medias ultralargas (más de 24 horas; por ejemplo. flurazepam y quazepam) pueden provocar una acumulación de fármacos con el uso crónico. Esto puede dar lugar a una duración demasiado larga por encima del umbral del sueño, y puede causar un deterioro que se ha asociado con un mayor riesgo de caídas, sobre todo en las personas mayores.

Demasiado caliente: Los hipnóticos de vida media ultra larga pueden provocar la acumulación farmacológica (toxicidad)



quazepam (Doral)

Todavía demasiado caliente: Hipnóticos de vida media moderada No desaparecen hasta después de la hora de despertarse (resaca)

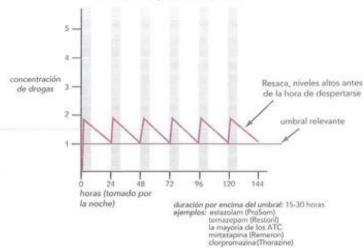
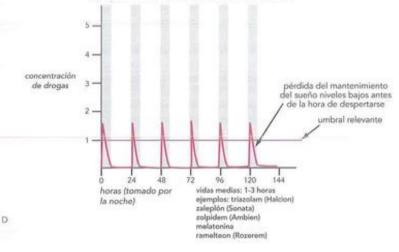


Figura 10-41C, D Farmacocinética de los hipnóticos, parte 2. (C) Para los hipnóticos con vidas medias moderadamente largas (15-30 horas), la ocupación de los receptores por encima del umbral del sueño puede no desaparecer hasta después de que el individuo necesite despertarse, lo que puede dar lugar a efectos de "resaca" (sedación, problemas de memoria). (D) En el caso de los hipnóticos con vidas medias ultracortas (1-3 horas), la ocupación de los receptores por encima del umbral del sueño puede no durar lo suficiente, provocando la pérdida del mantenimiento del sueño.

Demasiado frío El efecto de los hipnóticos de media vida corta desaparece antes de la hora de despertar (pérdida del mantenimiento del sueño)



La razón por la que estos conceptos son importantes para el prescriptor no es tanto la precisión de las estimaciones de los umbrales, ya que pueden variar de un paciente a otro. En cambio, estos conceptos informan al prescriptor sobre lo que debe hacer para obtener la solución Ricitos de Oro para cada paciente. Si el paciente no se duerme con la suficiente rapidez, teóricamente no alcanza el umbral con la suficiente rapidez, por lo que hay que administrar el fármaco más temprano por la noche, o no tomarlo con la comida (los alimentos pueden retrasar la absorción de algunos agentes), o aumentar la dosis, o cambiar el mecanismo. Si el paciente no duerme lo suficiente (Figura 10-41D), teóricamente los niveles de umbral se pierden demasiado pronto, por lo que hay que aumentar la dosis o cambiar a un fármaco con una mayor duración de acción por encima del umbral (generalmente, se trata de fármacos con una vida media farmacocinética más larga; véanse las Figuras 10-41A y 10-41C). Si el

paciente está aturdido por la mañana, teóricamente los niveles farmacológicos continúan cerca o por encima de los niveles umbraí cuando es el momento de levantarse, así que hay que reducir la dosis, administrar el fármaco más temprano por la noche, o cambiar a un agente con una duración de acción más corta (en general, se trata de fármacos con una vida media farmacocinética más corta; véanse las Figuras 10-41A y 10-41D).

Un último apunte sobre cómo se aplica todo esto a los DORA. Recordemos que la inhibición del receptor GABA,, del receptor de serotonina, el receptor de noradrenalina y el receptor de histamina no son procesos efectivamente competitivos. No se conoce ningún ligando endógeno relacionado con el ciclo de sueño/vigilia que actúe en el sitio MAP del GABA y que pueda competir cíclicamente con los hipnóticos Z y las benzodiacepinas. No es probable que los niveles endógenos de los neurotransmisores serotonina, noradrenalina e histamina estén en el rango para revertir la unión antagonista por los fármacos hipnóticos. Sin embargo, la afinidad de la orexina A por los receptores de orexina 1 y 2 está en el mismo rango de la afinidad de los DORA suvorexant y lemborexant por estos mismos receptores. Esto significa que hacia la mitad de la noche, cuando los niveles de orexina son bajos, una concentración determinada de DORA resultará en un bloqueo mayor de los receptores de orexina que más tarde en la noche y por la mañana, cuando los niveles de orexina aumentan y compiten con los DORA por los receptores de orexina y revierten su bloqueo justo cuando los niveles de DORA disminuyen. La aplicación práctica de esto podría depender de si los niveles de orexina son anormalmente altos en ciertos casos de insomnio o condiciones comórbidas. en cuvo caso sería necesaria una dosis más alta de un DORA. Además, una dosis más alta de un DORA sería lo más adecuado si el paciente se despierta temprano por la mañana. Por otro lado, puede ser necesaria una dosis menor de DORA si el paciente experimenta efectos remanentes a la mañana siguiente, algo que se ha observado a veces en la práctica clínica. Con las variables de los niveles del fármaco y de orexina que determinan el bloqueo neto de los receptores y, por tanto, la duración del tiempo por encima del umbral del sueño, las farmacocinéticas de los DORA no son particularmente relevantes a nivel clínico. No hay estudios comparativos que demuestren definitivamente las posibles ventajas de lemborexant frente a suvorexant. Sin embargo, las características de unión (afinidades por los receptores de orexina 1 y 2, cinética de asociación/disociación, niveles plasmáticos del fármaco y de los receptores de orexina durante las primeras 8 horas tras la ingesta de la ingestión, y especialmente durante las horas críticas de la mañana) son lo suficientemente diferentes entre el lemborexant

y el suvorexant para sugerir que si un paciente no responde óptimamente a uno de estos agentes, el otro podría ser mejor. Ninguno de ellos se asocia a tolerancia, abstinencia, dependencia o rebote.

Tratamientos conductuales del insomnio

Una buena higiene del sueño (Figura 10-42) puede permitir a un paciente con insomnio evitar por completo el tratamiento con medicamentos. Otros tratamientos para el insomnio que evitan el uso de medicación incluyen prácticas de relajación, terapia de control de estímulos, terapia de restricción del sueño, reeducación intensiva del sueño y terapia cognitivo-conductual (Figura 10-43). Estas diversas intervenciones han demostrado tener efectos beneficiosos sobre varios parámetros del sueño, como la eficiencia y la calidad del sueño, y pueden ser muy eficaces, por lo que a menudo deben considerarse antes de utilizar agentes hipnóticos. Además, las intervenciones conductuales pueden ser tratamientos complementarios útiles con agentes hipnóticos para los pacientes que no responden adecuadamente a los fármacos solos.



SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

¿Qué es la somnolencia?

La causa más frecuente de la somnolencia (Figura 10-44) es la privación de sueño y su tratamiento consiste en dormir. Otras causas de una somnolencia diurna excesiva son las hipersomnias, incluyendo narcolepsia (Figuras 10-45 a 10-48), distintos trastornos médicos como apnea obstructiva del sueño (Figuras 10-45 y 10-49), alteraciones del ritmo circadiano (Figuras 10-45 y 10-50 a 10-55), y otros (Figure 10-45). Aunque muchas veces en nuestra sociedad se infravalore la importancia del sueño y muchas personas puedan pensar que solo los débiles se quejan de somnolencia, está claro que una somnolencia diurna excesiva no es beneficiosa y puede llegar a ser incluso letal. Es decir, la pérdida de sueño produce una reducción de la capacidad de rendimiento equivalente a la intoxicación etílica y no resulta infrecuente que se asocie a accidentes de tráfico y otras desgracias. Por esta razón, parece importante evaluar estos síntomas aunque los pacientes no se quejen directamente de ellos cuando los padezcan. La evaluación de pacientes con somnolencia requiere que parte de la información sea obtenida a partir del acompañante del paciente, en concreto, del compañero de cama. La mayoría de los trastornos se pueden evaluar a partir de la entrevista directa con el paciente y con el compañero, pero a veces se utilizan cuestionarios de evaluación subjetiva de la somnolencia como la escala de somnolencia de Epworth, así como

Higiene del sueño



Figura 10-42 Higiene del sueño. Una buena higiene del sueño implica utilizar la cama exclusivamente para dormir en lugar de actividades como leer o ver la televisión; evitar estimulantes como la cafeina y la nicotina, así como el ejercicio extenuante antes de antes de acostarse; limitar el tiempo que se pasa despierto en la cama (si no se duerme en 20 minutos, hay que levantarse y volver a la cama cuando se tenga sueño); no mirar el reloj; adoptar hábitos de sueño regulares; y evitar la luz por la noche.

Tratamientos no farmacológicos para el insomnio

PRÁCTICAS DE RELAJACIÓN

Destinado a reducir la tensión somática y los pensamientos intrusivos que interfieren con el sueño

TERAPIA DE CONTROL DE ESTÍMULOS

Salir de la cama si no se tiene sueño; utilizar la cama sólo para dormir; no dar "cabezadas"

TERAPIA DE RESTRICCIÓN DEL SUEÑO

Limitar el tiempo que se pasa en la cama para producir una leve privación del sueño resulta en un sueño más consolidado

REEDUCACIÓN INTENSIVA DEL SUEÑO

Periodo de privación de sueño de 25 horas en el que se le da al paciente 50 ensayos de inicio del sueño, pero se le despierta tras 3 minutos de sueño

TERAPIA COGNITIVO CONDUCTUAL

Reduce las actitudes negativas y los conceptos erróneos sobre el sueño

Figura 10-43 Tratamientos no farmacológicos para el insomnio. Las opciones de tratamiento no farmacológico para los pacientes con insomnio incluyen las prácticas de relajación, la terapia de control de estímulos, la terapia de restricción del sueño, la reeducación intensiva del sueño y la terapia cognitivo-conductual.

objetiva, por ejemplo con polisomnografía durante la noche y test de latencia múltiple del sueño al día siguiente y/o test de mantenimiento de la vigilia.

Causas de la hipersomnia

La hipersomnia afecta al 6% de la población. Hasta un 25% de las personas con hipersomnia pueden tener un trastorno del humor. En el tratamiento de causas de la hipersomnia, es importante eliminar y tratar las causas secundarias de la hipersomnia (Figura 10-45), como la apnea obstructiva del sueño (AOS) (Figura 10-49), las enfermedades psiquiátricas y los efectos secundarios de la medicación. Esto puede lograrse realizando primero una entrevista clínica completa y recogiendo datos de un diario de sueño y vigilia. Si es necesario, esta información se puede complementar con 1-2 semanas de actigrafía, un polisomnograma (electroencefalograma del sueño) y la prueba de latencia múltiple del sueño (PLMS). Una de las causas secundarias más comunes de hipersomnia es la AOS (Figura 10-49). Aproximadamente uno de cada 15 adultos padece AOS moderada, y hasta el 75% de las personas con insomnio tiene un trastorno respiratorio relacionado con el sueño.

Somnolencia diurna excesiva: : Activación diurna deficiente?

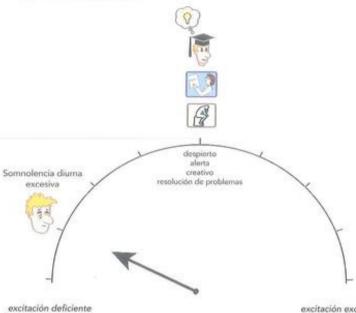


Figura 10-44 Somnolencia diurna excesiva: ¿activación diuma deficiente? La somnolencia diuma excesiva se considera que está relacionada con una hipoactivación durante el dia y es un síntoma no sólo de privación de sueño, sino también de narcolepsia, apnea obstructiva del sueño y trastornos del ritmo circadiano.

Hipersomnia

Trastornos centrales de hipersomnolencia

- Hipersomnia idiopática
- Hipersomnia recurrente
- Narcolepsia con cataplexia
- Narcolepsia sin cataplexia



Otras causas de hipersomnia

Condiciones médicas



- Efectos secundarios de la medicación



- Abuso de sustancias



 Trastomos psiquiátricos depresión



Figura 10-45 Condiciones asociadas a la hipersomnia, Los trastornos centrales de la hipersomnia incluyen la hipersomnia idiopática recurrente, y la narcolepsia con o sin cataplexia. Otras causas de hipersomnia pueden ser enfermedades médicas, efectos secundarios de la medicación, abuso de sustancias y trastornos psiquiátricos.

excitación excesiva

Así pues, la AOS puede provocar insomnio por la noche e hipersomnia por el día. Tener AOS puede casi duplicar los gastos médicos generales, principalmente debido a su asociación con las enfermedades cardiovasculares. Las características de la AOS incluyen episodios de obstrucción completa (apnea) o parcial (hipopnea) de las vías respiratorias superiores que dan lugar a una disminución de la saturación de oxígeno en sangre; estos episodios terminan con el despertar.

También hay varios trastornos de hipersomnia que se cree que surgen como consecuencia primaria de neuropatología en el circuito del sueño/vigilia del cerebro (Figuras 10-45 a 10-47). Tales trastornos se conocen como «trastornos centrales de hipersomnolencia» e incluyen la hipersomnia idiopática (Figura 10-46), la hipersomnia recurrente y la narcolepsia (Figura 10- Con la excepción de la narcolepsia con cataplexia debido a una profunda pérdida de neuronas de orexina/ hipocretina en el hipotálamo lateral (Figura 10-48), la neuropatología subyacente de los trastornos centrales de la hipersomnolencia es mayormente desconocida.

La hipersomnia idiopática (Figura 10-46) se caracteriza por una duración del sueño larga o normal acompañada de una somnolencia diurna excesiva y constante, una latencia de inicio del sueño corta y quejas de sueño no reparador. Los pacientes con hipersomnia idiopática también pueden informar de embriaguez del sueño y somnolencia después del sueño, así como déficits

Hipersomnia idiopática

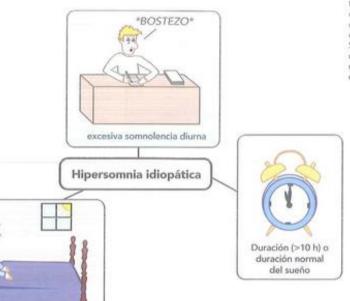


Figura 10-46 Hipersomnia idiopática. La hipersomnia idiopática es un trastorno trastorno de hipersomnolencia central; es decir, se cree que surge como consecuencia de una neuropatología en el circuito del sueño/vigilia del cerebro. Se caracteriza por por una duración del sueño larga o normal acompañada de una excesiva somnolencia diuma y quejas de sueño no reparador.

Narcolepsia

Sueño no reparador

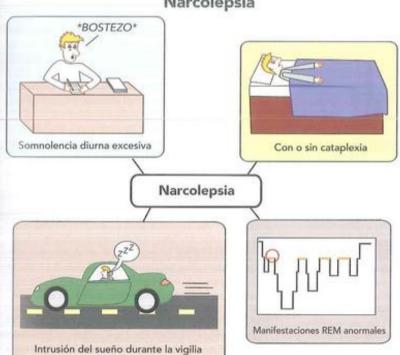


Figura 10-47 Narcolepsia. La narcolepsia es un trastorno central de hipersomnolencia; es decir, se cree que surge como consecuencia de una neuropatología en el circuito del sueño/vigilia del cerebro. Se caracteriza por una excesiva somnolencia diurna, la intrusión del sueño durante la vigilia, y movimientos oculares rápidos (REM) anormales, incluyendo períodos REM de inicio del sueño. La narcolepsia puede ocurrir con o sin cataplexia (pérdida del tono muscular desencadenada por la emoción).

Neurobiología de la narcolepsia con cataplexia

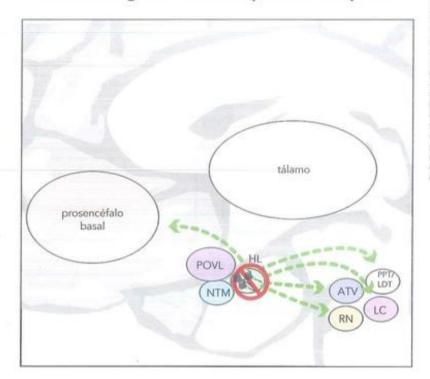


Figura 10-48 Neurobiología de la narcolepsia con cataplexia. Además de su papel en la vigilia y los comportamientos motivados, la orexina también participa en la estabilización de los movimientos motores, lo que permite el movimiento normal durante el día (cuando los niveles de orexina son altos) y facilita la inhibición de los movimientos motores de la noche (cuando los niveles de orexina son bajos). Cuando los niveles de orexina son bajos debido a la degeneración de las neuronas orexinérgicas, esto permite la intrusión de la inhibición motora y la pérdida de tono muscular durante la vigilia, una condición conocida como cataplexia.

Apnea obstructiva del sueño



Características clínicas

- · Ronquidos fuertes
- · Obesidad
- Hipertensión
- · Cuello >17"
- · Amígdalas agrandadas
- · Pérdida de interés
- · Somnolencia diurna excesiva
- · Fatiga
- Depresión

Fisiopatología

- · Colapso parcial/completo de las vías respiratorías superiores
- El estrechamiento puede ocurrir en diferentes niveles
- Tono muscular, reflejos de las vías respiratorias
- Anomalias metabólicas en la materia blanca del lóbulo frontal y del hipocampo

Figura 10-49 Apnea obstructiva del sueño. La apnea obstructiva del sueño es una causa común de hipersomnia. Se caracteriza por episodios de obstrucción completa (apnea) o parcial (hipopnea) de las vías respiratorias superiores que da lugar a una disminución de la saturación de oxígeno en la sangre.

de memoria y atención, problemas del sistema digestivo, depresión y ansiedad. El diagnóstico de hipersomnia idiopática incluye una somnolencia durante el día que dure al menos 3 meses, latencia del sueño corta, y menos de dos periodos de REM al inicio del sueño (SOREMPs; periodos REM al inicio del sueño) en el estudio polisomnográfico. Los niveles de histamina en el líquido cefalorraquideo (LCR) pueden ser bajos; sin embargo, los niveles de orexina en el LCR no suelen estar afectados.

La narcolepsia (Figura 10-47) se caracteriza por una somnolencia diurna excesiva, la intrusión del sueño durante los períodos de vigilia, y un sueño REM anormal, incluyendo SOREMPs. También puede haber cataplexia, o pérdida del tono muscular desencadenado por las emociones (Figura 10-48). Igualmente, con frecuencia se dan alucinaciones hipnagógicas, las cuales están presentes al despertar. Como se ha mencionado, se ha identificado un sustrato neuropatológico claro de la narcolepsia con cataplexia, a saber, la pérdida profunda de neuronas de orexina en el hipotálamo lateral. Ya hemos tratado ampliamente cómo las neuronas de orexina estabilizan la vigilia estimulando la liberación de neurotransmisores que promueven la vigilia (serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina). Por lo tanto, no es sorprendente que cuando las neuronas de orexina se pierden en la narcolepsia, la vigilia ya no se estabiliza y los pacientes tienen intrusión de sueño durante los períodos de vigilia.

La orexina también estabiliza los movimientos motores, permitiendo el movimiento normal durante el día cuando los niveles de orexina son altos y facilitando la inhibición de los movimientos motores por la noche, especialmente durante el sueño REM, cuando los niveles de orexina son bajos. Cuando los niveles de orexina son bajos durante el día debido a la pérdida de neuronas de orexina (Figura 10-48), esto desestabiliza los movimientos motores durante el día, permitiendo intrusiones de inhibición motora y la pérdida de tono muscular, conocida como cataplexia, durante los períodos de vigilia.

Para quienes se sospecha que tienen narcolepsia o narcolepsia con cataplexia, un nivel de orexina en el LCR < 110 pg/mL es diagnóstico de narcolepsia; sin embargo, los niveles de orexina suelen ser normales en la narcolepsia, especialmente sin cataplexia, así como en la hipersomnia idiopática y recurrente. Incluso en ausencia de niveles bajos de orexina, los pacientes con narcolepsia con o sin cataplexia demuestran ≥ 2 SOREMPs en el PLMS o 1 SOREMP en investigación polisomnográfica, así como una corta latencia del sueño (≤8 minutos) en el PLMS; por lo tanto, estas medidas también se consideran diagnósticas de narcolepsia. Además, la mayoría (90%) de los pacientes con narcolepsia, especialmente los que presentan cataplexia, son positivos para el polimorfismo HLA DQB1-0602 en comparación con sólo el 20% de la población general.

Trastornos del ritmo circadiano

Los trastornos del ritmo circadiano (Figura 10-50) surgen cuando hay una asincronía entre el reloj circadiano interno y las señales externas que indican que es «de día» y «de noche». Esta asincronía conduce a la dificultad para mantener un ciclo de sueño/vigilia dentro del período típico de 24 horas. Existen varios trastornos del ritmo circadiano, incluyendo el trastorno por trabajo a turnos (Figura 10-51), el trastorno de la fase de sueño avanzada (Figura 10-52), el trastorno de la fase de sueño retrasada (Figura 10-53) y el trastorno de sueño-vigilia no sujeto a 24 horas (Figura 10-54).

El trabajo a turnos se define como el que se realiza entre las 6 de la tarde y las 7 de la mañana (fuera del horario de trabajo diurno estándar). Los trabajadores a turnos incluyen a los que trabajan en turnos nocturnos, vespertinos o rotativos, y supone aproximadamente el 15-25% de los trabajadores en Estados Unidos. Los horarios de sueño y vigilia de los trabajadores a turnos suelen estar desincronizados con sus ritmos circadianos endógenos y muchos (aunque no todos) de los que trabajan en horarios no estándar o rotativos desarrollan un trastorno por trabajo a turnos (SWD por sus siglas en inglés). De hecho, se calcula que entre el 10 y el 32% de los trabajadores a turnos desarrollan un SWD y un 9,1% de los trabajadores a turnos desarrollan una forma grave de este trastorno. Una edad más temprana y un reloj biológico natural más nocturno pueden proporcionar cierta protección contra el desarrollo del SWD. Sin embargo, para aquellos que desarrollen un trastorno del sueño, puede haber consecuencias físicas y psiquiátricas que van mucho más allá de las del sueño/vigilia, como la somnolencia excesiva durante el turno de trabajo y el insomnio durante los períodos de sueño. Las personas con trastornos del sueño tienen un riesgo mucho mayor de problemas cardiometabólicos, cáncer, enfermedades gastrointestinales y trastornos del humor.

En el trastorno de la fase del sueño avanzada (TFSA) (Figura 10-52) los pacientes se acuestan antes y se despiertan antes de lo deseado, a menudo 6 horas fuera del ciclo típico de sueño/vigilia, aunque tengan un tiempo total de sueño y una calidad del mismo adecuados. Los polimorfismos en el gen PER2 (un componente esencial del reloj molecular) se han asociado con TFSA; de hecho, existe una forma autosómica dominante del trastorno denominada síndrome familiar de fase de sueño avanzada (SFFSA) en la que está presente una mutación del PER2. Además de descartar otros trastornos del sueño/vigilia, como el insomnio, el diagnóstico del TFSA puede incluir el uso de un diario de sueño y/o una actigrafía durante al menos una semana y la realización del Cuestionario de matutinidad-vespertinidad (MEQ). Los ancianos normales suelen tener una forma leve o moderada de TFSA.

En el trastorno de la fase de sueño retrasada (TFSR) (Figura 10-53), los individuos son incapaces de conciliar el sueño hasta las primeras horas de la madrugada y se

Trastornos del ritmo circadiano

Trastornos del ritmo circadiano:

- Patrones persistentes o recurrentes de perturbación del sueño atribuidos principalmente a la alteración y al desajuste circadiano
- Alteraciones del sueño relacionadas con el sistema circadiano que provocan insomnio, somnolencia diurna excesiva, o ambos
- Alteración del sueño que se asocia con un deterioro en lo social, laboral o en otras áreas funcionales

Trastorno de la

fase del sueño

avanzada

Trastorno de la fase del sueño retrasada

No sujeto a 24 horas

Figura 10-50 Trastornos del ritmo circadiano, Los trastornos del ritmo circadiano ocurren cuando el reloj circadiano interno está desincronizado con las señales externas que señalan el día y la noche. El trastorno por trabajo a turnos, el trastorno de la fase de sueño adelantada, el trastorno de la fase de sueño retrasada, y el trastorno de sueño-vigilla no sujeto a 24 horas, son todos trastornos del ritmo circadiano.

Trastorno por trabajo a turnos

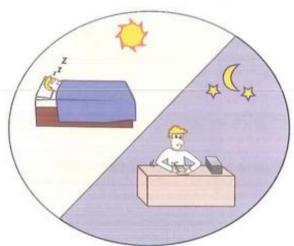


Figura 10-51 Trastorno por trabajo a turnos. El trabajo por turnos se define como el que se realiza entre las 6 de la tarde y las 7 de la mañana. Los horarios de sueño y vigilia de los trabajadores a turnos a menudo no están sincronizados con sus ritmos circadianos endógenos, por lo que algunos desarrollan un trastorno por trabajo a turnos, en el que el insomnio o la excesiva somnolencia se asocia temporalmente a su horario de trabajo recurrente que se solapa con el tiempo habitual de sueño.

- Insomnio o somnolencia excesiva asociada temporalmente a un horario de trabajo recurrente que se solapa con el tiempo habitual de sueño
- · Los síntomas asociados al horario de trabajo a turnos están presentes durante al menos 1 mes
- El registro del sueño o el seguimiento de la actigrafía (con diarios de sueño) durante al menos 7 días demuestra alteraciones del sueño (insomnio) y desajuste circadiano y del tiempo de sueño
- La alteración del sueño no se debe a otro trastorno del sueño actual, trastorno médico, trastorno mental, trastorno por uso de sustancias o uso de medicamentos

Trastorno de fase del sueño avanzada

Horario de sueño/vigilia típico Trastorno de fase del sueño avanzada Hora de 12am 12am acostarse 9pm 3am 9pm 3am Hora de Hora de Hora de despertarse despertarse acostarse 6am 6pm 6am 6pm 9am 3pm 3pm 9am 12pm 12pm

Figura 10-52 Trastorno de fase del sueño avanzada. Los pacientes con trastorno de la fase del sueño avanzada se vuelven somnolientos y, por lo tanto, se acuestan antes de lo deseado y también se despiertan antes. Estos individuos tienen un tiempo total de sueño y calidad del mismo adecuados.

Trastorno de fase del sueño retrasada

Trastorno de fase del sueño retrasada

3am

9am

Hora de

6am

acostarse

12am

12pm

Hora de acostarse 9pm 3am 9pm Hora de despertarse 6am 6pm

9am

Horario de sueño/vigilia típico

12pm

3pm

Figura 10-53. Trastorno de la fase del sueño retrasada. Los pacientes con trastorno de la fase de sueño retrasada son incapaces de conciliar el sueño hasta las primeras horas de la madrugada y tienen dificultades para despertar hasta el final de la mañana/primera hora de la tarde. Estos individuos tienen un tiempo total de sueño y calidad del mismo adecuados; sin embargo, el horario de sueño cambiado a menudo puede interferir con las actividades del funcionamiento cotidianas.

Trastorno de sueño-vigilia no sujeto a 24 horas

3pm Hora de

despertarse

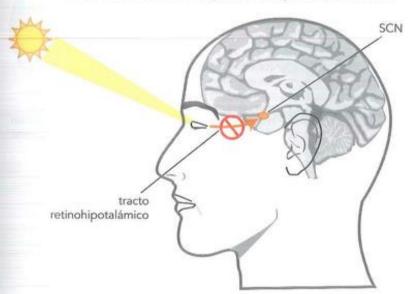


Figura 10-54 Trastorno de sueño-vigilia no sujeto a 24 horas. Las personas con discapacidad visual son incapaces de ajustar el reloj circadiano interno con la luz que actúa en el núcleo supraquiasmático (SCN) a través del tracto retinohipotalámico. Este reloj interno de funcionamiento libre puede causar un trastorno del sueño y la vigilia que no está sujeto a las 24 horas, caracterizado por patrones irregulares de sueño/vigilia y potencialmente insomnio y somnolencia diurna excesiva.

Restablecimiento de los ritmos circadianos



Figura 10-55 Restablecimiento de los ritmos circadianos. Los tratamientos circadianos, como la luz brillante y los agentes melatoninérgicos, pueden utilizarse para restablecer los ritmos circadianos en los trastomos de fase de sueño avanzada y retrasada. En el caso del trastorno de fase de sueño avanzada, la luz brillante de la tarde y la melatonina por la mañana pueden ser resultar eficaces, Para el trastomo de la fase de sueño retrasada, la luz brillante de la mañana y la melatonina vespertina pueden ser de utilidad.



Terapia de luz brillante

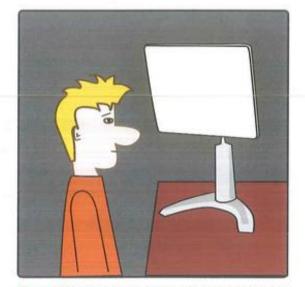


Figura 10-56 Terapia de luz brillante. La terapia de luz brillante es un tratamiento circadiano. La luz brillante matutina puede utilizarse para pacientes con trastornos de la fase de sueño retrasada y también puede ser beneficiosa para los pacientes con trastorno del sueño por trabajo a turnos. La terapia con luz brillante también se utiliza como tratamiento de la depresión.

despiertan a última hora de la mañana/primera de la tarde. El TFSR es el más común de los trastornos del ritmo circadiano y se ha relacionado con polimorfismos en el gen CLOCK (otro elemento esencial del reloj molecular). Al igual que en el trastorno de fase del sueño adelantada (TFSA), la duración y la calidad del sueño son normales; sin embargo, el cambio en el horario de sueño/vigilia interfiere con el funcionamiento diario. Muchos adolescentes normales tienen una forma de TFSA de leve a moderada, al igual que muchos pacientes con depresión.

El trastorno de sueño-vigilia no sujeto a 24 horas (Figura 10-54) es un trastorno del ritmo circadiano que afecta principalmente a las personas ciegas.

Los individuos con discapacidad visual no logran ajustar el reloj circadiano interno con la luz que actúa sobre el núcleo supraquiasmático a través del tracto retinohipotalámico. Este reloj interno de funcionamiento libre de sueño/vigilia puede causar tanto insomnio como somnolencia diurna excesiva.

Tratamientos circadianos

Los tratamientos circadianos pueden ser útiles para restablecer los ritmos circadianos tanto del trastorno de la fase del sueño adelantada como del trastorno de la fase de sueño retrasada (Figura 10-55). Esto incluye tanto la luz brillante (Figura 10-56) como los agentes melatoninérgicos (Figura 10-57). Estos mismos tratamientos circadianos pueden utilizarse de forma complementaria a los fármacos para la depresión en

el tratamiento de los trastornos del humor o como complemento del modafinilo/armodafinilo para los trastornos por trabajo a turnos.

La luz de la mañana y la melatonina de la noche pueden avudar en la depresión, el trastorno de la fase de sueño retrasada y el trastorno por trabajo a turnos. Por otro lado, la luz nocturna y la melatonina a primera hora de la mañana pueden ayudar en el trastorno de la fase avanzada del sueño. El trastorno del sueño y la vigilia no sujeto a 24 horas se beneficia de la sincronización de los ritmos circadianos mediante el potente agente melatoninérgico tasimelteon (Figura 10-57). Estos diversos tratamientos circadianos también pueden ser beneficiosos para restablecer el reloj biológico en personas mayores normales (melatonina matutina y luz vespertina) y en adolescentes normales (luz matutina y melatonina vespertina). Los padres conocen bien los beneficios de dejar entrar la luz del sol de la mañana abriendo las persianas para que los adolescentes que hibernan se levanten y se pongan en marcha a tiempo para ir a la escuela.

Hipnóticos melatoninérgicos

La melatonina es el neurotransmisor segregado por la glándula pineal, y actúa especialmente en el núcleo supraquiasmático para regular los ritmos circadianos (discutido en el Capítulo 6 e ilustrado en las Figuras 6-34 a 6-36). La melatonina desplaza los ritmos circadianos, especialmente en aquellos con retraso de fase cuando se toma a la hora de acostarse adecuada, no sólo para los pacientes deprimidos, los que tienen trastorno del sueño de fase retrasada y muchos adolescentes normales, sino también para muchos que experimentan el jet lag por los cambios inducidos en los ritmos circadianos por los viajes. En todos los casos, la melatonina puede facilitar el inicio del sueño.

La melatonina actúa en tres sitios diferentes: no sólo en los receptores de melatonina 1 (MT_.) y de melatonina 2 (MT,), sino también en un tercer sitio, a veces llamado sitio de la melatonina 3, que ahora se sabe que es la enzima NRH-quinona oxidorreductasa 2, y que probablemente no está implicada en fisiología del sueño (Figura 10-57). La inhibición mediada por MT, de las neuronas del núcleo supraquiasmático (NSQ) podría ayudar a promover el sueño al disminuir las acciones del «reloj» circadiano o «marcapasos» que fomentan la vigilia es este lugar, tal vez atenuando las señales de alerta del NSQ, permitiendo que predominen las señales del sueño e inducción del sueño. Se cree que el cambio de fase y ritmo circadiano del ciclo normal de sueño/vigilia se debe a los receptores MT,, que son los principales mediadores de estas señales en el NSQ.

El ramelteon es un agonista MT₁/MT₂ comercializado para insomnio, y el tasimelteon, otro agonista MT₁/MT₂, se comercializa para el trastorno del sueño y la vigilia no sujeto a 24 horas (Figura 10-57). Estos agentes mejoran el inicio del sueño, a veces mejor cuando se utilizan durante varios días seguidos.

Agentes melatoninérgicos ramelteon tasimelteon MT1 MT2 SHT28 shT2C agomelatina

Figura 10-57 Agentes

melatoninérgicos. La melatonina endógena es secretada por la glándula pineal y actúa principalmente en el núcleo supraquiasmático para regular los ritmos circadianos. Existen tres tipos de receptores para la melatonina: MT, y MT,, que intervienen en el sueño, y el MT,, que es la enzima NRH-quinina oxidorreductasa 2, la cual no se cree que esté involucrada en la fisiología del sueño. Hay varios agentes diferentes que actúan sobre los receptores de melatonina. La propia melatonina, disponible sin receta, actúa en los receptores MT, y MT, así como en el sitio MT, Tanto el ramelteon como el tasimelteon son agonistas de los receptores MT, y MT, y parecen proporcionar el inicio del sueño aunque no necesariamente el mantenimiento. La agomelatina no sólo es un agonista de los receptores MT, y MT, sino que también es un agonista de los receptores de serotonina 5HT_{2c} y 5HT₂₈ y está disponible como antidepresivo fuera de Estados Unidos.

No se conoce que ayuden al mantenimiento del sueño, pero sí a inducir el sueño natural en aquellos sujetos que padecen sobre todo insomnio inicial. Se cree que las acciones del tasimelteon en los receptores MT, son la base de su eficacia para reajustar el reloj circadiano.

AGENTES PROMOTORES DE LA VIGILIA Y TRATAMIENTO DE LA SOMNOLENCIA DIURNA EXCESIVA

¿Por qué tratar la somnolencia? Si la causa más común de la somnolencia es la privación del sueño, ¿no podemos tratar la somnolencia con el sueño y no con medicamentos? La respuesta corta es lamentablemente no. Aquí discutiremos el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva con varios agentes que promueven la vigilia como la cafeína, los estimulantes, modafinilo/ armodafinilo y otros, así como algunos agentes más nuevos, incluyendo un IRND (inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina) y un antagonista H.,...
También se presentan tratamientos no farmacológicos.

Si los trastornos caracterizados por una excesiva somnolencia diurna se pueden conceptualizar como una activación deficiente (Figura 10-44), los tratamientos que promueven la vigilia pueden considerarse como agentes que aumentan la activación cerebral (Figura 10-58). Hay varias formas de hacerlo, pero la mayoría implica aumentar la liberación de neurotransmisores que promueven la vigilia, especialmente la dopamina y la histamina.

Cafeina

La cafeína es la droga psicoactiva más consumida en todo el mundo. ¿Cómo funciona? La respuesta es que es un antagonista del neurotransmisor adenosina (Figura 10-59). La adenosina se mencionó por primera vez en este Capítulo como la sustancia química que se sabe que está relacionada con el impulso homeostático del sueño (ilustrado en la Figura 10-18). Dado que la adenosina se acumula a medida que nos cansamos, esencialmente tiene en cuenta el impulso homeostático y algunos dicen que la adenosina actúa como el «contable» o «registrador» de la fatiga, documentando y cuantificando el impulso homeostático del sueño. Curiosamente, una forma de hacer un depósito en esta cuenta homeostática para reducir este impulso y disminuir la fatiga es con un grano de café. Es decir, la cafeina, procedente del café o de otras fuentes. promueve la vigilia, reduce la fatiga y disminuye el impulso homeostático del sueño. ¿Cómo lo hace? La cafeina es un antagonista de la adenosina y, por tanto, puede bloquear algunos efectos de la acumulación de adenosina, tanto a nivel molecular como conductualmente (Figura 10-59).

Los receptores nativos de la dopamina 2 (D₃) se unen a la dopamina con alta afinidad (Figura 10-59Å) pero en presencia de adenosina, los receptores D₃ pueden acoplarse (es decir, heterodimerizarse) con los receptores de adenosina, reduciendo la afinidad del receptor D₃ a la dopamina (Figura 10-59B). Sin embargo, la cafeína bloquea la unión de la adenosina al receptor de adenosina y restablece la afinidad del receptor D₃ por la dopamina

Promoción de la vigilia

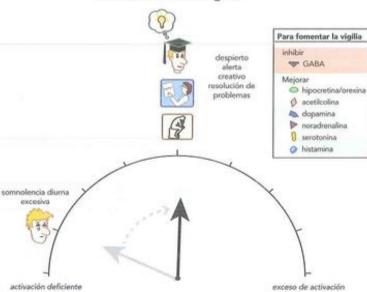


Figura 10-58 Promoción de la vigilia. Para tratar la somnolencia diurna excesiva, se pueden administrar medicamentos que promueven la activación reforzando la neurotransmisión que interviene en la vigilia; en particular, potenciando la dopamina y la histamina.

Mecanismo de acción de la cafeína: Acciones de la DA en los receptores D2



La adenosina y las purinas endógenas reducen la unión a la DA

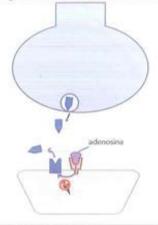
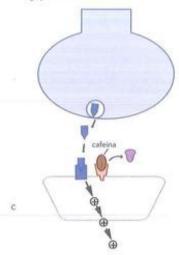


Figura 10-59 Cafeina, La cafeina es un antagonista de los receptores de purina y en particular de los receptores de adenosina. (A) Estos receptores están funcionalmente acoplados con ciertos receptores postsinápticos dopaminérgicos (DA), como los receptores D, a los que se une la dopamina y tiene un efecto estimulante. (B) Cuando la adenosina se une a sus receptores, esto provoca la desensibilización de los receptores D., (C) El antagonismo de los receptores de adenosina respecto a la cafeina impide que la adenosina se una a ellos y, por lo tanto, puede potenciar las acciones dopaminérgicas.

La cafeína antagoniza la unión de la adenosina y potencia las acciones de la DA

B



incluso en presencia de adenosina (Figura 10-59C). Esta acción de la cafeína potencia la acción de la dopamina y esto fomenta de la vigilia y reduce la fatiga (Figura 10-59C).

Anfetamina y metilfenidato

La promoción de la vigilia a partir de la potenciación de los neurotransmisores de la vigilia, dopamina y noradrenalina, se ha conseguido clásicamente con anfetaminas y metilfenidato (Figura 10-60). Puesto que esto es activador, promotor de la vigilia y reduce la fatiga, los efectos de las anfetaminas y el metilfenidato son estimulantes, y estas sustancias han sido clásicamente denominadas estimulantes. Aquí nos referiremos a estos agentes por sus propiedades como inhibidores de la recaptación de noradrenalina-

dopamina y, en anfetaminas, como liberadores de la dopamina y como inhibidores competitivos de la TVMA2. La inhibición de la TVMA2 se expuso en el Capítulo 5 y se ilustró en las Figuras 5-10A y 5-10B. La inhibición de la recaptación de noradrenalina-dopamina como mecanismo antidepresivo se explica en el Capítulo 7 y se ilustra en las Figuras 7-34 a 7-36. La D-anfetamina, la DL-anfetamina y el metilfenidato están aprobados para su uso específico como agentes promotores de la vigilia en el tratamiento de la narcolepsia, pero no en la apnea obstructiva del sueño o el trastorno por trabajo a turnos, aunque a menudo se utilizan «fuera de ficha» para estas indicaciones. Muchas formulaciones tanto de anfetamina como de metilfenidato están actualmente disponibles para el tratamiento del

Anfetamina y metilfenidato



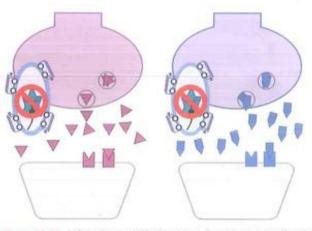




Figura 10-60 Anfetamina y metilfenidato. La anfetamina y el metilfenidato son inhibidores de la recaptación de noradrenalina (izquierda) y dopamina (derecha); la anfetamina tiene la propiedad adicional de inhibir el transportador vesicular de monoaminas 2 (TVMA2), que puede provocar la liberación de dopamina. La potenciación de estos neurotransmisores en los circuitos de sueño/vigilla (extremo derecho) puede favorecer la vigilia y la reducción de la fatiga, por lo que están aprobados para la somnolencia diurna excesiva en la narcolepsia y se utilizan en otras enfermedades asociadas a la hipersomnia.

TDAH, revisados en detalle en el Capítulo 11 (véanse las Figuras 11-9, 11-10, 11-33, 11-35 y 11-36) y en el Capítulo 13 sobre abuso de sustancias (véase la Figura 13-8).

La anfetamina y el metilfenidato pueden administrarse para tratar la somnolencia en la narcolepsia para aumentar la disponibilidad sináptica de los neurotransmisores dopamina y la excitación, y así mejorar la vigilia en la narcolepsia sin causar un refuerzo significativo (Figura 10-60). Sin embargo, la anfetamina y el metilfenidato son sustancias controladas debido a su alto potencial de abuso y uso indebido, así como por la posibilidad de inducir psicosis, manía, tensión arterial alta y otros efectos secundarios, especialmente en dosis superiores a las utilizadas para tratar la somnolencia o el TDAH (analizados en los Capítulos 11 y 13). Sin embargo, son agentes muy eficaces para promover la vigilia en la narcolepsia.

Modafinilo/Armodafinilo

Mecanismo de acción

El modafinilo racémico y su enantiómero R armodafinilo (Figura 10-61) son agentes promotores de la vigilia no sólo aprobados para el tratamiento de la narcolepsia, sino también como tratamiento complementario de

la apnea obstructiva del sueño y para el trastorno por trabajo a turnos. Se cree que estos agentes actúan principalmente como inhibidores del transportador de dopamina (TDA) o de la bomba de recaptación de dopamina (DA) (Figura 10-62). Aunque el modafinilo es un inhibidor débil del TDA, las concentraciones del fármaco que se alcanzan tras una dosis oral son bastante altas y suficientes para tener una acción sustancial sobre el TDA. De hecho, la farmacocinética del modafinilo sugiere que este fármaco actúa a través de un lento aumento en los niveles plasmáticos, sostenidos durante 6-8 horas y una ocupación incompleta del TDA, todas ellas propiedades que podrían ser ideales para aumentar la actividad tónica de la dopamina para promover la vigilia (Figura 10-63) en lugar de la actividad dopaminérgica fásica para promover el refuerzo y el abuso (véase el Capítulo 11 sobre el TDAH y las Figuras 11-9, 11-10, 11-33, 11-35 y 11-36, así como el Capítulo 13 sobre abuso de sustancias y la Figura 13-8). Una vez que la liberación de dopamina es activada por el modafinilo, y el córtex se excita, esto puede conducir aparentemente a la liberación de histamina desde el núcleo tuberomamilar (NTM) y a continuación una activación del hipotálamo lateral con la liberación de orexina para estabilizar la vigilia (Figura 10-63).





Figura 10-61 Modafinilo y armodafinilo. El modafinilo consta de dos enantiómeros, R y S; el enantiómero R ha sido desarrollado y comercializado como armodafinilo. Tanto el modafinilo como el armodafinilo se cree que actúan predominantemente como inhibidores del transportador de dopamina (TDA).

Sin embargo, la activación del hipotálamo lateral y la liberación de orexina no parecen ser necesarias para la acción del modafinilo, ya que el modafinilo sigue fomentando la vigilia en pacientes con pérdida de neuronas de orexina en el hipotálamo en la narcolepsia. La activación del NTM y de las neuronas hipotalámicas laterales puede ser secundaria y derivada de los efectos del modafinilo sobre las neuronas dopaminérgicas.

Un agente relacionado que promueve la vigilia es el enantiómero R del modafinilo, llamado armodafinilo (Figura 10-61). El armodafinilo tiene un tiempo más prolongado para alcanzar los niveles máximos, una vida media más larga y una mayor concentración plasmática entre 6 y 14 horas después de la administración oral que el modafinilo racémico. Las propiedades farmacocinéticas del armodafinilo podrían mejorar teóricamente el perfil clínico del modafinilo, con una mayor activación del disparo fásico de la dopamina, posiblemente eliminando la necesidad de una segunda dosis diaria, como suele ser necesario con el modafinilo racémico.

Narcolopsia

El modafinilo/armodafinilo son tratamientos eficaces de la somnolencia en la narcolepsia, aunque posiblemente no sean tan potentes como la anfetamina y el metilfenidato. Sin embargo, no se han realizado ensayos comparativos. Además, el potencial de abuso del modafinilo/armodafinilo es muy reducido en comparación con la anfetamina y el metilfenidato, y los efectos secundarios no son tan graves. Además, tanto el modafinilo como el armodafinilo están aprobados para el tratamiento de otros dos trastornos para los que la anfetamina y el metilfenidato no están aprobados,

a saber, para el trastorno por trabajo a turnos y como tratamiento complementario de la apnea obstructiva del sueño (AOS).

Apnea obstructiva del sueño

El tratamiento de primera línea para la AOS (Figura 10-49) es la presión positiva continua en las vías respiratorias (PPC) (Figura 10-64). Aunque el tratamiento con PPC es bastante eficaz y se ha demostrado que reduce las tasas de hospitalización y los costes sanitarios, las tasas de cumplimiento son escasas (54%). Para los pacientes que no soportan la PPC, existen otras opciones de tratamiento que pueden considerarse, como la presión positiva binivel en la vía aérea de las vías respiratorias (PPB), la presión positiva de las vías respiratorias (PPA), aparatos orales diseñados para estabilizar la mandíbula y/o la lengua durante el sueño, y varias cirugías para corregir los atributos físicos que pueden contribuir a la AOS. Además, hay varias intervenciones conductuales que pueden ser útiles para mejorar la AOS, como la pérdida de peso (hasta un IMC inferior a 25), el ejercicio, evitar el alcohol y sedantes a la hora de acostarse, y la terapia posicional (es decir el uso de una mochila u otro objeto que impida que el paciente duerma de espaldas). El modafinilo y el armodafinilo están aprobados específicamente como complementos del tratamiento estándar de la obstrucción subyacente de las vías respiratorias, que suele ser inadecuado para tratar la hipersomnia asociada a la AOS. Dadas las bajas tasas de cumplimiento de la PPC, el modafinilo/armodafinilo se utiliza a veces «fuera de ficha» para la AOS como monoterapia para pacientes que no toleran la PPC.

Mecanismo de acción del modafinilo/armodafinilo

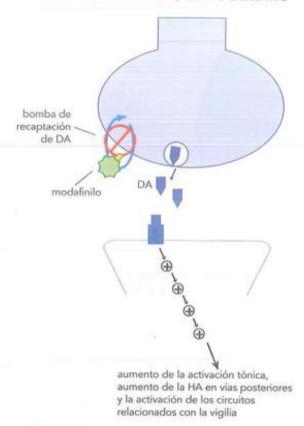


Figura 10-62 Mecanismo de acción del modafinilo/ armodafinilo. El modafinilo y el armodafinilo se unen con débil afinidad al transportador de dopamina (TDA); sin embargo, sus niveles plasmáticos son elevados, lo que compensa su bajo nivel de unión. El aumento de la dopamina (DA) sináptica tras el bloqueo del TDA conduce a un aumento de la activación tónica y de los efectos secundarios sobre neurotransmisores implicados en la vigilia, como la histamina (HA) y la orexina/hipocretina.

Trastorno por trabajo a turnos

El trastorno por trabajo a turnos (Figura 10-51) puede ser difícil de tratar, especialmente si el paciente tiene un horario de trabajo cambiante e inestable por turnos. Basta con decir que los trabajadores a turnos suelen tener sueño, pero aun así deben trabajar, conducir y funcionar. El modafinilo/armodafinilo puede suponer una gran diferencia en la capacidad de un individuo para funcionar con el estado de alerta cuando se sufre el trastorno por trabajo a turnos. Complementar el modafinilo/armodafinilo con una terapia de ritmo circadiano suele ser útil (Figura 10-55). Esto incluye tratar de reajustar el reloj biológico con la luz de la mañana (Figura 10-56),

especialmente cuando se necesita funcionar durante el día con sueño. La exposición a la luz altera los ritmos circadianos y suprime la liberación de melatonina. El tratamiento con 10.000 lux de luz azul brillante durante 30 minutos al día puede utilizarse para restablecer los ritmos circadianos (Figura 10-56). Es importante que la administración de la terapía de luz brillante debe ser esté programada de acuerdo con la fase circadiana de secreción de melatonina del paciente, administrando la luz aproximadamente 8 horas después de la secreción nocturna de melatonina (si es posible amplificada por una dosis oral de un agente melatoninérgico, Figura 10-57) o de acuerdo con una curva de respuesta a la luz brillante predeterminada. Una forma de terapia de luz brillante, la terapia de simulación del amanecer, aplica una señal luminosa lenta y creciente al final del ciclo de sueño. Los datos muestran que el rendimiento, el estado de alerta y el humor durante el turno de noche. pueden mejorarse en los trabajadores a turnos mediante el reentrenamiento de los ritmos circadianos.

Solriamfetol, un IRD que promueve la vigilia

El solriamfetol es un agente recientemente aprobado para la somnolencia diurna, tanto para pacientes con narcolepsia, como para terapia adyuvante de los tratamientos mecánicos para la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con AOS. Actúa mediante la inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina (véanse el Capítulo 7 y las Figuras 7-34 a 7-36), y parece ser más potente que el bupropión en este aspecto, y menos potente pero más tolerable y menos abusable que las anfetaminas o el metilfenidato. Su corta vida media es coherente con la dosificación matutina, que desaparece a la hora de dormir.

Pitolisant, antagonista H, presináptico

El pitolisant (Figura 10-65) es un fármaco con un nuevo mecanismo para mejorar la vigilia en la narcolepsia bloqueando la acción normal de los autorreceptores H, presinápticos (Figura 10-66A,B) para inhibir la liberación de histamina. La inhibición del receptor H, presináptico provoca la desinhibición (es decir, la liberación) de la histamina presináptica (Figura 10-66C), lo que favorece el despertar. Pitolisant, antagonista del autorreceptor H. presináptico (Figuras 10-65 y 10-66C), está aprobado para el tratamiento de la narcolepsia, y hay observaciones anecdóticas de que puede ser eficaz también en la cataplexia. El pitolisant no es una sustancia controlada y no tiene potencial de abuso conocido; se está probando para mejorar la somnolencia diurna excesiva durante el día en el caso de la AOS. El pitolisant puede ser demasiado activador, provocando ansiedad o insomnio. Los estudios sugieren que puede ser tan eficaz como el modafinilo, pero quizás no tanto como anfetamina/ metilfenidato para mejorar la somnolencia diurna excesiva.

Modafinilo/Armodafinilo

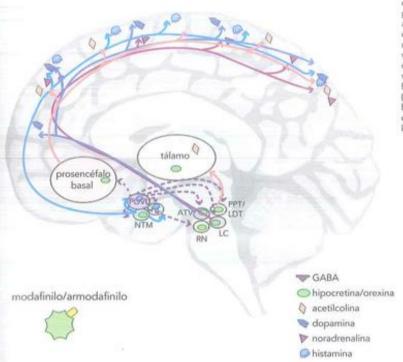


Figura 10-63 Modafinilo/armodafinilo en los circuitos de vigilia. El bloqueo del transportador de dopamina (TDA) por modafinilo/armodafinilo conduce a un aumento de la activación tónica dopaminergica y los efectos de los neurotransmisores que promueven la vigilia. En concreto, la liberación cortical de neurotransmisores promotores de la vigilia que conduce a la liberación de histamina en el núcleo tuberomamilar (NTM) y una mayor activación del hipotálamo lateral (HL), con la correspondiente orexina que estabiliza la vigilia.

Tratamiento de la apnea obstructiva del sueño







Figura 10-64 Tratamiento de la apnea obstructiva del sueño. El tratamiento de primera linea para la apnea obstructiva del sueño (AOS) es la presión positiva continua en las vias respiratorias (PPC). También hay otras opciones de tratamiento, como aparatos orales e intervenciones quiruirgicas. Los medicamentos pueden utilizarse como complemento para tratar la somnolencia diurna excesiva asociada a la AOS.

Oxibato de sodio y narcolepsia/cataplexia

El oxibato de sodio (Figura 10-67) también se conoce como γ-hidroxibutirato (GHB), y actúa como un agonista completo en los receptores GHB y un agonista parcial en los receptores GABA_n (Figura 10-68). Como agonista parcial GABA_n, el oxibato de sodio actúa como antagonista cuando los niveles de GABA son elevados y

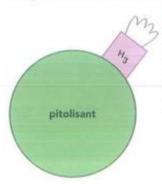


Figura 10-65 Pitolisant.
Pitolisant es un antagonista de la histamina 3 (H₃) presináptica. Está aprobado para el tratamiento de la somnolencia diurna en pacientes con narcolepsia.

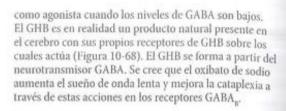
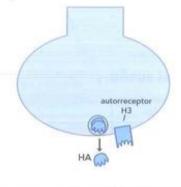
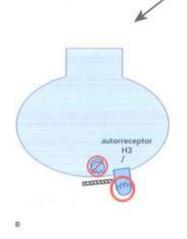




Figura 10-67 Oxibato de sodio. El sodio oxibato, también conocido como y-hidroxibutirato (GHB), actúa como un agonista total en los receptores GHB y como agonista parcial en los receptores GABA, Está aprobado para su uso en la cataplexia y para la somnolencia excesiva, y parece mejorar el sueño de onda lenta.





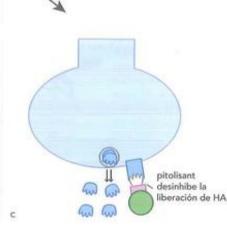


Figura 10-66 Mecanismo de acción de pitolisant. Los receptores de histamina 3 (H₃) son autorreceptores presinápticos y funcionan como porteros para la histamina (HA). (A) Cuando los receptores H₃ no están unidos por la histamina, la puerta molecular está abierta y permite la liberación de histamina. (B) Cuando la histamina se une al receptor H₃ la puerta molecular se cierra e impide la liberación de histamina. (C) Cuando pitolisant bloquea el receptor H₄, esto desinhibe, o enciende la liberación de histamina.

Mecanismo de acción del oxibato de sodio (Xyrem, GHB)

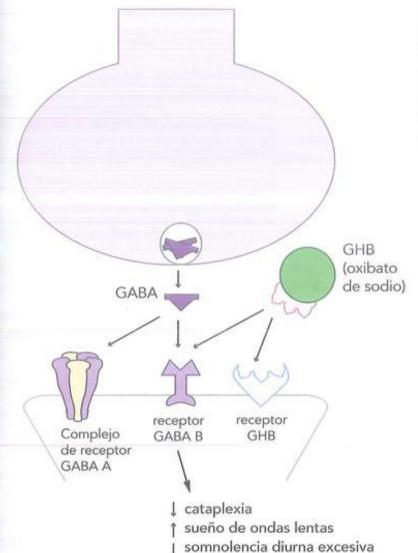


Figura 10-68 Mecanismo de acción del oxibato de sodio. El oxibato de sodio se une como un agonista completo a receptores de y-hidroxibutirato (GHB) y como agonista parcial a los receptores GABA. Se presume que su acción en los receptores GABA, es la responsable de sus efectos clínicos de mejora del sueño de onda lenta y reducción de la cataplexia. Como agonista parcial, el oxibato sódico provoca menos estimulación de los receptores GABA, que el propio GABA, pero más que en ausencia de GABA. Por lo tanto, puede reducir la estimulación de GABA, cuando los niveles de GABA son altos, y aumentarla cuando los niveles de GABA son bajos.

El oxibato de sodio está aprobado para su uso en la cataplexia y la somnolencia excesiva, y parece mejorar el sueño de onda lenta y reducir las alucinaciones hipnagógicas y la parálisis del sueño. Así, en lugar de mejorar los neurotransmisores que promueven la vigilia como cualquier otro tratamiento para la somnolencia diurna excesiva, el oxibato de sodio supuestamente permite dormir tan bien por la noche con la restauración del sueño de ondas lentas que no se tiene sueño durante el día.

Debido a su potencial de abuso y a su colorida historia, está catalogado como una sustancia controlada y sus suministros están estrictamente regulados a través de una farmacia central en EE. UU. La prensa la ha etiquetado como la droga de la «violación», ya que puede usarse con alcohol para este fin, dejando inconsciente a quien lo consuma y causando amnesia durante el tiempo que dura la intoxicación involuntaria. Debido a que aumenta profundamente el sueño de onda lenta y la hormona

del crecimiento que acompaña al sueño de onda lenta, también fue también fue utilizado (abusado) por los atletas para mejorar el rendimiento especialmente en la década de 1980, cuando se vendía sin receta en las tiendas de alimentos saludables. El GHB se utiliza en algunos países europeos como tratamiento para el alcoholismo. Debido a la mejora observada del sueño de onda lenta, el GHB ha sido probado con éxito en la fibromialgia (ver Capítulo 9 sobre los sindromes de dolor como la fibromialgia) y se utiliza ocasionalmente «fuera de ficha» para casos refractarios.

.

RESUMEN

La neurobiología de la vigilia está vinculada a un sistema de activación que utiliza los cinco neurotransmisores histamina, dopamina, noradrenalina, acetilcolina y serotonina, y los neurotransmisores estabilizadores de la vigilia, las orexinas, como componentes del sistema activador reticular ascendente. El sueño y la vigilia también están regulados por un interruptor

hipotalámico, con neuronas promotoras de la vigilia en el núcleo tuberomamilar que utilizan la histamina como neurotransmisor, y neuronas promotoras del sueño en el núcleo preóptico ventrolateral, que utilizan GABA como neurotransmisor. En este capítulo se presenta la síntesis, el metabolismo, los receptores y las vías de los neurotransmisores histamina y orexina. Se repasa igualmente el insomnio y sus tratamientos, así como los mecanismos de acción de varios agentes hipnóticos clásicos incluyendo las benzodiacepinas y los populares «fármacos Z», que actúan como moduladores alostéricos positivos (MAP) de los receptores GABA.. Otros hipnóticos revisados son la trazodona, los hipnóticos melatoninérgicos y los antihistamínicos, así como los nuevos antagonistas duales de los receptores de orexina-(DORAs). También se describe la somnolencia diurna excesiva así como los mecanismos de acción de los fármacos que promueven la vigilia, el modafinilo, la cafeína y los estimulantes. Finalmente, se explican las acciones del γ-hidroxibutirato (GHB) y una serie de nuevos fármacos que promueven el sueño y la vigilia.

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad y su tratamiento

Síntomas y circuitos: el TDAH como trastorno del córtex prefrontal 449
TDAH como trastorno de "afinación" ineficiente del córtex prefrontal por dopamina y noradrenalina 454
Neurodesarrollo y TDAH 463
Tratamientos de TDAH 466

¿Qué sintomas se deben tratar primero? 466 Tratamiento estimulante del TDAH 467 Tratamiento noradrenérgico del TDAH 480 Futuros Tratamientos para el TDAH 484 Resumen 485

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) no se considera tan solo como un trastorno de la "atención", ni tiene que incluir la "hiperactividad". Los cambios de paradigma están alterando las opciones de tratamiento en todo el espectro de síntomas del TDAH, desde la falta de atención hasta la impulsividad y la hiperactividad, así como a lo largo de todas las fases de la vida, desde la infancia hasta la edad adulta. Este capítulo aporta una breve revisión de la psicofarmacología del TDAH, incluyendo solo una somera discusión de los síntomas y tratamientos para el TDAH, por lo que deberá obtenerse una información más detallada de la descripción clínica completa y los criterios formales para diagnosticar y valorar el TDAH y sus síntomas consultando otras fuentes de referencia estándar. Aquí, la explicación enfatiza la relación entre diversos circuitos cerebrales y sus correspondientes neurotransmisores con los diversos síntomas y comorbilidades del TDAH. El objetivo de este capítulo es dar a conocer al lector ideas acerca de los aspectos clínicos y biológicos de la atención, impulsividad, hiperactividad, hipoexcitación, hiperexcitación y algunos de los aspectos relevantes en el tratamiento de los adultos con este trastorno. Para detalles de dosis, efectos secundarios, interacciones entre fármacos y otros aspectos relativos a la prescripción en la práctica clínica para TDAH, el lector deberá consultar manuales de farmacología de referencia (como Psicofarmacología esencial de Stahl: Guía del prescriptor).

SÍNTOMAS Y CIRCUITOS: EL TDAH COMO TRASTORNO DEL CÓRTEX PREFRONTAL

El TDAH se define por una triada de síntomas: inatención, hiperactividad e impulsividad (Figura 11-1). Actualmente, existe la hipótesis de que todos estos síntomas surgen en parte por anomalías en varias partes del córtex prefrontal (Figuras 11-2 a 11-8). Específicamente, los síntomas más prominentes de "inatención" en el TDAH, en concreto síntomas de disfunción ejecutiva e incapacidad para la atención mantenida y por tanto para la resolución de problemas, se relacionan hipotéticamente con un procesamiento de la información insuficiente en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) (Figuras 11-2, 11-3, 11-7). El CPFDL puede activarse mediante una prueba de función ejecutiva, como el test n-back, que puede ser controlado en pacientes conscientes que se someten a un escáner cerebral mediante resonancia magnética funcional (RMf) (explicado en Figura 11-3). Los problemas para activar esta parte del cerebro concurren en varios síndromes que comparten los síntomas de disfunción ejecutiva, no solo TDAH sino también esquizofrenia (mencionada en el Capítulo 4), depresión mayor (mencionada en el Capítulo 6), la manía (mencionada en el Capítulo 6), la ansiedad (explicada en el Capítulo 8), los trastornos del dolor (explicados en el Capítulo 9) y los trastornos del sueño y de la vigilia (explicados en el Capítulo 10). Se puede observar lo ineficiente del procesamiento de información en este circuito concreto del CPFDL cuando al someterlo a una "carga" cognitiva se puede relacionar con el mismo síntoma en muchos trastornos psiquiátricos diferentes. Por eso ahora el diagnóstico en psiquiatría se desplaza desde la descripción de síndromes categóricos que mezclan muchos síntomas (como el DSM y CIE), hacia una caracterización de dimensiones o campos sintomáticos individuales como disfunción ejecutiva que traspasan muchos trastornos psiquiátricos. El énfasis en los síntomas más que en el diagnóstico es la tendencia en gran parte de la investigación neurobiológica con el objetivo de encontrar mejores correlaciones con la neuroimagen, los biomarcadores y la genética.

TDAH: deconstrucción del síndrome en síntomas diagnósticos

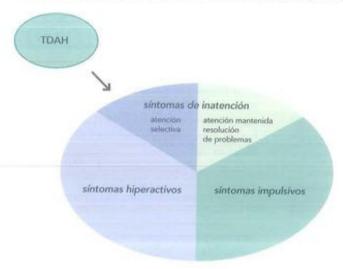


Figure 11-1 Sintomas del TDAH. Hay tres categorias principales de síntomas relacionados con el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH): inatención, hiperactividad e impulsividad. La inatención puede ser dividida en dificultad con la atención selectiva y dificultad con atención mantenida y resolución de problemas.

TDAH: correspondencia de los síntomas del TDAH con sus circuitos



Figura 11-2 Correspondencia de los sintomas del TDAH con sus circuitos. Se cree que los problemas con la atención selectiva se relacionan con un procesamiento de la información ineficaz en el córtex dorsal cingulado anterior (CCAd), mientras que los problemas con la atención mantenida se relacionan con un procesamiento de la información insuficiente en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL). La hiperactividad es modulada por el córtex motor prefrontal y la impulsividad por el córtex orbitofrontal.

Otra dimensión de la disfunción ejecutiva en el TDAH es la inatención selectiva, o no ser capaz de concentrarse (difiriendo así de la disfunción ejecutiva anteriormente descrita). El síntoma de dificultad para concentrarse/inatención selectiva está hipotéticamente relacionado con un procesamiento de información ineficiente en una parte diferente del cerebro, concretamente el córtex cingulado

anterior dorsal (CCAd) (Figuras 11-2, 11-4 y 11-7). El CCAd puede activarse mediante un test de atención selectiva, como el test de Stroop (explicado en la Figura 11-4). Los pacientes con TDAH suelen fallar al activar esta parte del cerebro cuando deben focalizar su atención, o activan esta parte del cerebro de forma muy ineficaz y solo con un gran esfuerzo y se fatigan muy rápidamente.

Evaluación de la atención mantenida y de la resolución de problemas con el test n-back

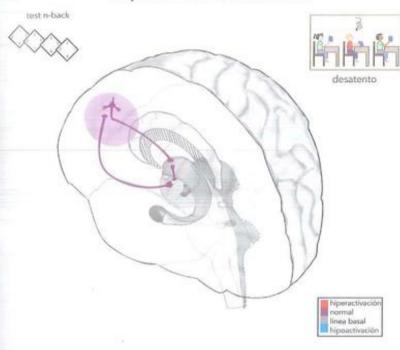


Figura 11-3 Atención mantenida y resolución de problemas: el test n-back. La atención mantenida es hipotéticamente modulada por un circuito córtico-estriado-talamocortical (CETC) que implica al córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) y se proyecta al complejo estriado. La activación ineficiente del CPFDL puede dar lugar a dificultad para seguir o acabar tareas, desorganización y problemas para mantener un esfuerzo mental. Las tareas como el test n-back son empleadas para medir la atención mantenida y la capacidad para la resolución de problemas. En la variante 0-back del test n-back, el participante se fija en un número en la pantalla y pulsa un botón para indicar qué número es. En la variante 1-back, el participante solo mira el primer número, y cuando aparece el segundo número, debe pulsar el botón correspondiente al primer número. Los valores más altos de n corresponden a una mayor dificultad en el test.

Evaluación de la atención selectiva con la tarea Stroop

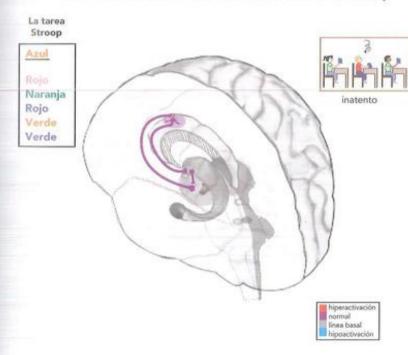


Figura 11-4 Atención selectiva: tarea Stroop. La atención selectiva se modula hipotéticamente mediante un circuito córtico-estriado-talámicocortical que se origina en el córtex dorsal cingulado anterior (CCAd) y se dirige a la parte inferior del estriado, después al tálamo, y regresa al CCAd o córtex dorsal cingulado anterior. Una activación deficiente y/o ineficaz en esta región del cerebro puede derivar en síntomas como prestar poca atención a los detalles, cometer errores por descuido, no escuchar, perder objetos, distracción y olvidar cosas. Un ejemplo de una tarea que implica la atención selectiva, y por tanto debería activar el CCAd o córtex dorsal cingulado anterior, es el test de Stroop, que requiere que los participantes nombren el color con el que está escrita una palabra en lugar de decir la propia palabra. En este caso, por ejemplo, la palabra "azul" está escrita en naranja. La respuesta correcta es por lo tanto "naranja", y "azul" sería incorrecto.

La impulsividad está modulada por el córtex orbitofrontal

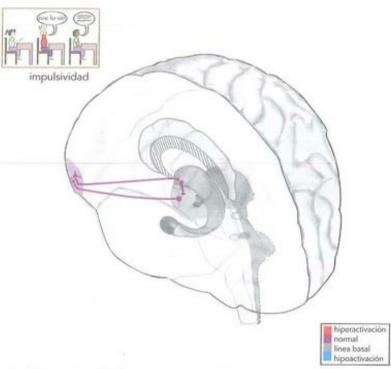


Figura 11-5 Impulsividad. La impulsividad está relacionada con un circulto córtico-estriado talamocortical (CETC) que integra al córtex orbitofrontal (COF), el complejo estriado y el tálamo. Los ejemplos de sintomas impulsivos en el TDAH incluyen hablar excesivamente, expresar ideas sin pensar, no esperar el turno e interrumpir.

La hiperactividad motora es modulada por el córtex prefrontal

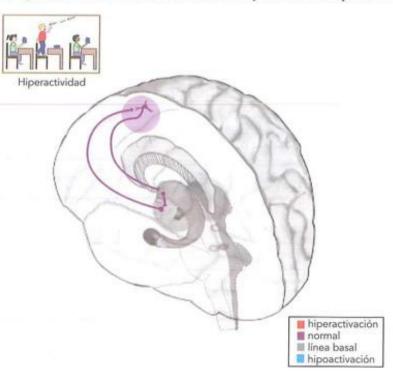


Figura 11-6 Hiperactividad. La actividad motora, al igual que la hiperactividad y la agitación o el retraso psicomotor, puede ser modulada mediante un circuito córtico-estriadatalámico-cortical que va desde el córtex motor prefrontal al putámen (estriado lateral), después al tálamo y regresa al córtex prefrontal motor. Entre los síntomas comunes de hiperactividad en los niños se incluye no parar de moverse. levantarse del asiento, correr/ trepar, estar constantemente en marcha y tener dificultad para jugar tranquilamente.

Síntomas centrales del TDAH: Problemas regionales de "afinación" del CPF

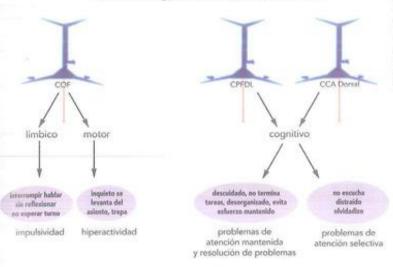


Figura 11-7 TDAH: córtex prefrontal desafinado. Diferentes áreas cerebrales son hipotéticamente importantes en los sintomas del TDAH. Se cree que las alteraciones del córtex orbitofrontal (COF) dan lugar a problemas de impulsividad o hiperactividad. Una afinación inadecuada del CPFDL o del CCAd puede, respectivamente, dar lugar a síntomas de atención mantenida o selectiva.

Síntomas de TDAH comórbidos: Problemas adicionales en el CPF

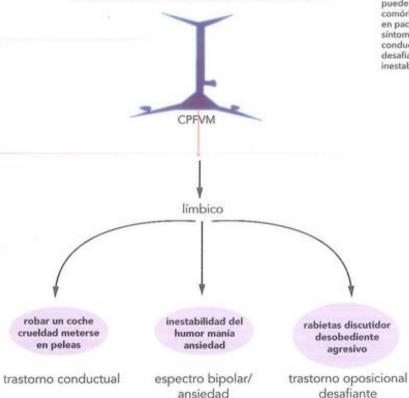


Figura 11-8 TDAH y sintomas comórbidos. El tono inadecuado del córtex prefrontal ventromedial (CPVM) puede ir asociado con sintomas comórbidos que, a menudo, se observan en pacientes con TDAH, tales como síntomas propios del trastorno de conducta o del trastorno oposicional desafiante, así como estado de ánimo inestable y ansiedad.

Otras áreas del córtex prefrontal que hipotéticamente no tienen un funcionamiento eficiente en el TDAH son el córtex orbitofrontal (COF), relacionado con síntomas de impulsividad (Figuras 11-2, 11-5, 11-7) y el área motora complementaria, relacionada con síntomas de hiperactividad motora (Figuras 12-2, 12-6, 12-7). El COF está hipotéticamente relacionado con una amplia variedad de síntomas que traspasan diversos estados psiquiátricos, incluyendo impulsividad en el TDAH (Figuras 11-2, 11-5, 11-7), impulsividad y violencia en la esquizofrenia (expuestos en el Capítulo 4), tendencias suicidas o suicidabilidad en la depresión (expuesto en el Capítulo 6), impulsividad en la manía (tratado en Capítulo 6) e impulsividad/compulsividad en el abuso de sustancias (explicado en el Capítulo 13). Los síntomas impulsivos en otros estados psiquiátricos comúnmente comórbidos con el TDAH también están hipotéticamente relacionados con el córtex orbitofrontal, como trastorno conductual, trastorno de oposición desafiante y trastorno bipolar (Figura 11-8). La impulsividad/compulsividad se expone ampliamente

en el Capítulo 13 sobre diversos trastornos, entre otros abuso de sustancias, trastornos alimenticios y trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

EL TDAH COMO TRASTORNO DE "AFINACIÓN" INEFICIENTE DEL CÓRTEX PREFRONTAL POR DOPAMINA Y NORADRENALINA

Los pacientes con TDAH en teoría no pueden activar las áreas del córtex prefrontal adecuadamente en respuesta a tareas cognitivas de atención y solución de problemas (funcionamiento ejecutivo) (Figuras 11-7 a 11-21). Esto podría ser debido a los retrasos observados en el neurodesarrollo en las conexiones sinápticas corticales prefrontales en el TDAH (véanse las Figuras 11-22 y 11-23), lo que provoca una "afinación" inadecuada del procesamiento de la información en los circuitos prefrontales regulados por la neurotransmisión de

La activación neuronal basal de NA y DA es tónica

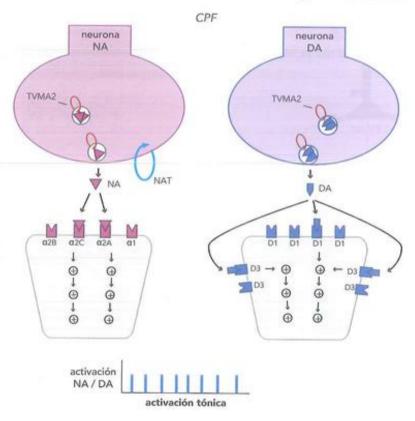


Figura 11-9 Activación basal tónica. La modulación de la función prefrontal cortical, y por tanto la regulación de la atención y conducta, se basa en la liberación óptima de dopamina (DA) y noradrenalina (NA). En condiciones normales, la NA y la DA liberada en el córtex prefrontal estimula unos pocos receptores en las neuronas postsinápticas permitiendo una transmisión de señal y activación neuronal óptimas. A níveles más modestos, la NA puede mejorar la función cortical prefrontal al estimular los receptores postsinápticos a24. Del mismo modo, los niveles modestos de DA estimularán los receptores de dopamina 1 y 3 (D, y D,) con una mejora para el funcionamiento cortical prefrontal. En el caso de los sistemas DA y NA, la moderación es sin duda algo clave.

La saliencia provoca activación neuronal fásica en los centros de recompensa

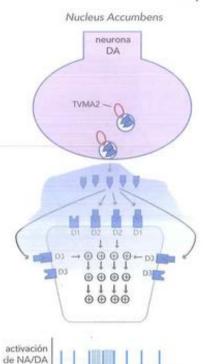


Figura 11-10 Activación fásica provocada por saliencia. Mientras que la activación tónica, como se ha visto en el córtex prefrontal, suele ser preferible en los sistemas neuronales, un poco de activación fásica de las neuronas DA en el nucleus accumbens puede ser bueno. La activación fásica dará lugar a irrupciones de liberación de DA y cuando esto ocurre de manera controlada puede reforzar el aprendizaje y condicionamiento de la recompensa, lo cual puede aportar la motivación para buscar de forma natural experiencias satisfactorias (por ej., educación, desarrollo profesional, etc.). Cuando este sistema, sin embargo, está fuera de limite, puede inducir una activación de DA (o dopaminérgica) descontrolada que refuerza la recompensa de tomar drogas de abuso, por ejemplo, en cuyo caso el circuito de recompensa puede quedar retenido y los impulsos van seguidos del desarrollo de conductas compulsivas descontroladas para buscar esas sustancias.

activación tónica con irrupción de

activación fásica

noradrenalina (NA) y dopamina (DA) (Figura 11-9 y Figura 11-10). Esta es la misma red de excitación que se discutió en el Capítulo 10 sobre el sueño y que se ilustra en las Figuras 10-1 y 10-44.

Si la activación de las neuronas NA que inervan el córtex prefrontal es demasiado baja en el TDAH (Figuras 11-11 y 11-12), habría una inadecuada estimulación "tónica" de la NA que establecería el "tono" basal de la neurotransmisión noradrenérgica demasiado bajo. El bajo tono de NA contribuye hipotéticamente a la

disfunción cognitiva en el TDAH (Figura 11-11) y estimula preferentemente los receptores noradrenérgicos más sensibles en las neuronas postsinápticas (Figura 11-12). Aumentar modestamente los niveles de NA mejora hipotéticamente la función cortical prefrontal estimulando los receptores α_{2A} postsinápticos más sensibles (Figura 11-12), pero un aumento excesivo de la NA, como puede ocurrir en situaciones de estrés o en condiciones comórbidas como la ansiedad, el abuso de sustancias y la manía, podría conducir a un deterioro de la memoria de trabajo cuando los receptores α_1 y β_1 , menos sensibles, también son involucrados (Figuras 11-13 a 11-15). Por lo tanto, la neurotransmisión de NA debe afinarse dentro de un "tono medio", ni demasiado alto ni demasiado bajo

(Figura 11-15) para optimizar el funcionamiento cognitivo. Del mismo modo, si la activación de las neuronas de DA que inervan el córtex prefrontal es también demasiado baja en el TDAH, habría hipotéticamente una estimulación "tónica" inadecuada de la DA, estableciendo un "tono" basal de la sinapsis dopaminérgica demasiado bajo en reposo (Figuras 11-11 y 11-12), La baja liberación de DA estimula preferentemente los receptores dopaminérgicos más sensibles en las neuronas postsinápticas (es decir, los receptores D.; Figura 11-9; véase también el Capítulo 4 y la Figura 4-9) pero estimula inadecuadamente los receptores D1 menos sensibles (Figuras 11-11, 11-12, 11-15 y 11-16), lo que provocaría señalización neuronal inadecuada y disfunción cognitiva. Aumentar modestamente los niveles de DA puede mejorar la función cortical prefrontal, en parte, al aumentar primero la señalización tónica en los receptores D., luego en los receptores D, moderadamente sensibles, y finalmente en los receptores D, menos sensibles (Figuras 11-9, 11-11 a 11-13, 11-15 y 11-16; véase también el Capítulo 4 y la Figura 4-9).

Las neuronas dopaminérgicas en particular también pueden presentar explosiones de activación, llamada fásica (Figura 11-10) con una ráfaga de liberación de dopamina que involucra a los tres subtipos de receptores dopaminérgicos. La liberación de DA fásica reforzaría el aprendizaje y el condicionamiento de recompensa, aportando la motivación para buscar naturalmente experiencias de recompensa. El sistema DA está programado de forma adaptativa para activarse de manera fásica cuando hay entradas sensoriales pertinentes y notables, como las asociadas a la educación, el reconocimiento, el desarrollo de la carrera, las conexiones sociales y familiares enriquecedoras, etc. Potenciar la señalización fásica de la DA modestamente para que las tareas cognitivas puedan ser ejecutadas eficientemente es hipotéticamente el objetivo terapéutico en el tratamiento del TDAH. Sin embargo, cuando el sistema DA fásico se activa en exceso por el estrés o la comorbilidad de condiciones como ansiedad, abuso de sustancias, o manía,

Función cognitiva en el TDAH: ¿es deficiente?

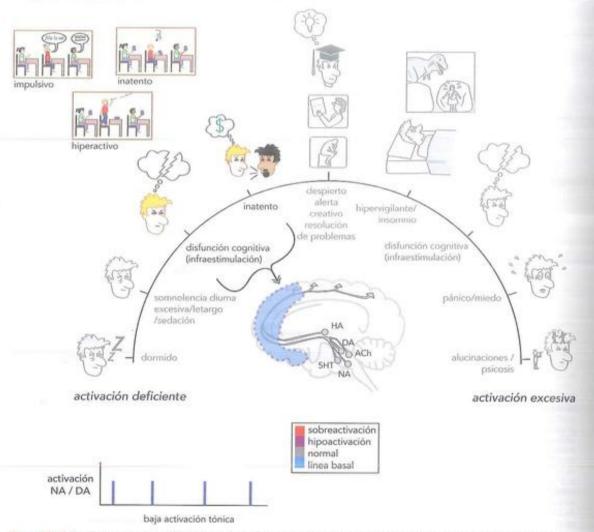


Figura 11-11 Función cognitiva en el TDAH; ¿es deficiente? La activación funciona como un interruptor de intensidad, con muchas fases a lo largo del espectro. El lugar del espectro en el que uno se encuentra está influenciado por varios neurotransmisores clave que promueven el despertar, como la histamina (HA) la dopamina (DA), la noradrenalina (NA), la serotonina (5HT) y la acetilcolina (ACh). Cuando la neurotransmisión está equilibrada, uno está despierto, alerta y capaz de funcionar bien. Las alteraciones en el funcionamiento de estos neurotransmisores clave, ya sea en exceso o en defecto, pueden causar disfunción cognitiva. La disfunción cognitiva en el TDAH puede ser el resultado de una baja activación tónica noradrenérgica y dopaminérgica.

empeora el funcionamiento cognitivo con demasiada activación (Figuras 11-13 a 11-16). El sistema DA fásico puede incluso ser secuestrado por las drogas, e inducir una estimulación de DA descontrolada, reforzando la recompensa de las drogas, lo que lleva a su abuso compulsivo (discutido extensamente en el Capítulo 13). Por lo tanto, se cree que los niveles moderados, pero

no altos o bajos, de estimulación del receptor D1 son beneficiosos para establecer el tono justo y optimizar el funcionamiento cortical prefrontal (Figuras 11-15 y 11-16). Los receptores postsinápticos D1 predominan en el córtex prefrontal y el mejor resultado funcional es cuando están "sintonizados" y no están ni infraestimulados ni sobreestimulados (Figuras 11-15 y 11-16).

TDAH y activación deficiente: Señales de NA y DA débiles

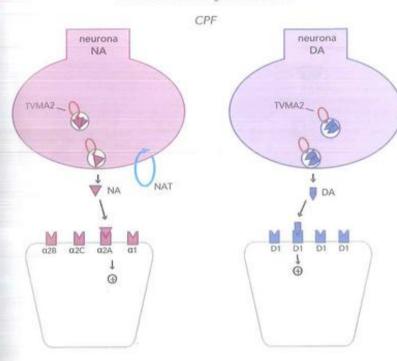


Figura 11-12 TDAH y activación deficiente. Además de ser un actor clave en las vías de activación, el cortex prefrontal (CPF) es también la principal área cerebral donde hipotéticamente se dan los desequilibrios en los sistemas de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en el TDAH. Una señalización deficiente en las vías de NA y DA del córtex prefrontal se refleja en una menor estimulación de los receptores postsinápticos. En concreto, los receptores D₁, que son relevantes para el funcionamiento cognitivo, no son muy sensibles a la dopamina; por lo tanto no se estimulan cuando los niveles de DA son bajos. El aumento de los niveles de NA y DA mejoraría hipotéticamente el funcionamiento cortical prefrontal a través de una estimulación reforzada de los receptores a, y una mayor estimulación de los receptores D.,

En el córtex prefrontal, los receptores α, y D, suelen estar localizados en las espinas de las neuronas corticales piramidales y puede así dejar paso a las señales entrantes (Figuras 11-17 a 11-21). Los receptores alfa 2A están relacionados con la molécula adenosín monofosfato cíclico (AMPc) vía la proteína G inhibitoria, o Gi (Figura 11-17). Los receptores D., por otro lado, están relacionados con el sistema de señalización AMPc vía la proteina G estimulatoria (Gs) (Figura 11-17). En ambos casos, la molécula AMPc une los receptores a los canales catiónicos (HCN) regulados por nucleótidos cíclicos y activados por hiperpolarización. Un canal abierto dará lugar a una resistencia de membrana, desviando los input fuera de la espina. En presencia de un canal abierto, la señal tiene fugas y termina perdiéndose. Sin embargo, cuando estos canales están cerrados, la señal entrante sobrevive y puede ser dirigida hacia la neurona para reforzar la conectividad de red de neuronas similares y dar lugar a la señal y respuesta adecuadas.

Cuando la NA, o un agonista noradrenérgico, se une a un receptor de α_{24} , el sistema unido a Gi activado inhíbe AMPc, cerrando así el canal HCN (Figura 11-18). El cierre del canal permite que la señal pase por la espina hasta la neurona, reforzando así la conectividad de red con neuronas similares (Figura 11-18). Así, en general, en el córtex prefrontal la estimulación de receptores $\alpha_{_{2A}}$ refuerza las señales entrantes.

Por el contrario, la estimulación de receptores D da lugar a un debilitamiento de la señal (Figura 11-19). Es decir, cuando la DA, o un agonista DA, se une a un receptor D,, el sistema unido a Gs activado dará lugar a un aumento de la estimulación -o aperturade canales HCN. La apertura de los canales HCN, especialmente si es excesiva, dará lugar a una fuga de señal, desviando cualquier input fuera de la espina. De modo que una excesiva estimulación de receptores D,, en contraste con la estimulación de receptores α,, resultará en la disipación y/o debilitamiento de la señal. El mecanismo de acción de receptores α24 (Figura 11-18) y D. (Figura 11-19) explica en general por qué es preferible la estimulación moderada de ambos tipos de receptores (Figura 11-17) para reforzar la ratio señal/ruido en las neuronas corticales prefrontales (Figura 11-20).

¿Qué ocurre tras una estimulación concurrente de receptores α_{2A} y D, por NA y DA, respectivamente (Figura 11-20)? Mientras la localización y densidad exacta de receptores α_{2A} y D, en diversas áreas corticales

Función cognitiva en el TDAH: ¿es excesiva?

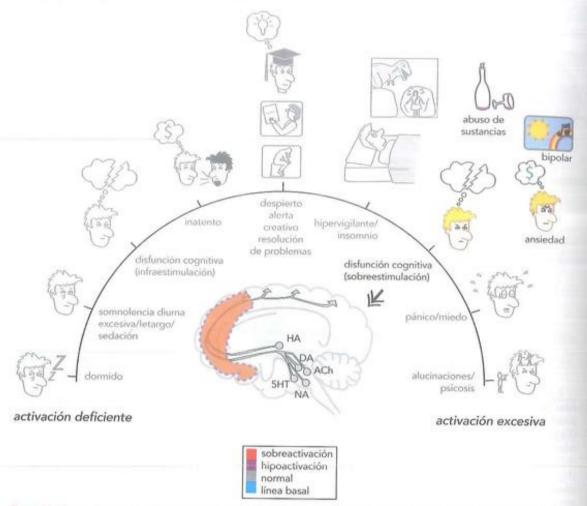


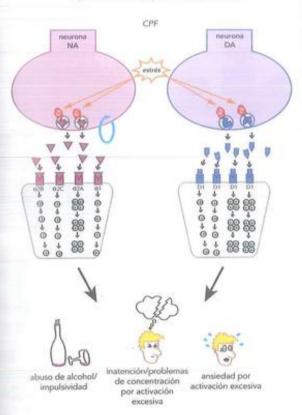
Figura 11-13 Función cognitiva en el TDAH: ¿es excesiva? La activación funciona como un interruptor de intensidad, con muchas fases a lo largo del espectro. El lugar dentro del espectro se ve influenciado por varios neurotransmisores clave que promueven el despertar, como la histamina (HA) dopamina (DA), noradrenalina (NA), serotonina (SHT) y acetilcolina (ACh). Cuando la neurotransmisión está equilibrada, el individuo está despierto, alerta y capaz de funcionar bien. Las alteraciones en el funcionamiento de estos neurotransmisores clave, ya sea en exceso o en defecto, pueden causar disfunción cognitiva. Aumentar demasiado la noradrenalina o la dopamina puede provocar una estimulación excesiva de los receptores postsinápticos y provocar una disfunción cognitiva.

aún están en intensa investigación, es posible imaginar la misma neurona piramidal recibiendo input NA desde el locus coeruleus (LC) en una espina e input DA desde el área tegmental ventral (ATV) en otra espina. Si los sistemas son correctamente "afinados", la estimulación del receptor D_1 puede reducir el ruido y la estimulación del receptor α_{2A} puede aumentar la señal dando como resultado un correcto funcionamiento del córtex prefrontal (Figura 11-20). Teóricamente, daría lugar a

una atención dirigida adecuada (Figuras 11-15, 11-16), una concentración en una tarea específica y un adecuado control de emociones e impulsos.

¿Qué ocurre, sin embargo, cuando hay una baja liberación de DA y NA y, por tanto, una baja estimulación de receptores D₁ y α₂₄ en las espinas de estas neuronas piramidales (Figura 11-21)? Un input deficiente de DA y NA teóricamente dará lugar a un mayor ruido y menor señal respectivamente, impidiendo así el envío

TDAH y activación excesiva: Impacto del estrés y las comorbilidades



piramidal

célula

función de la

Figura 11-14 TDAH y activación excesiva. Cuando la neurotransmisión de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en el córtex prefrontal (CPF) está óptimamente afinada, una modesta estimulación de los receptores $\alpha_{\rm ph}$ y $D_{\rm q}$ postsinápticos permite un funcionamiento cognitivo eficaz. Si la neurotransmisión de NA o DA es excesiva, como en situaciones de estrés o condiciones comórbidas como la ansiedad o el abuso de sustancias, esto puede conducir a una sobreestimulación de los receptores postsinápticos y, en consecuencia, a una disfunción cognitiva, así como a otros sintomas. En concreto, un exceso de neurotransmisión noradrenérgica puede conducir a un deterioro de la memoria de trabajo debido a la estimulación de los receptores $\alpha_{\rm q}$ (y $\beta_{\rm p}$). Un exceso de neurotransmisión dopaminérgica puede conducir a la sobreestimulación de los receptores $D_{\rm q}$ en el córtex prefrontal.

Afinación de neuronas piramidales corticales en el TDAH

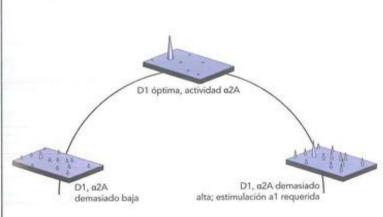
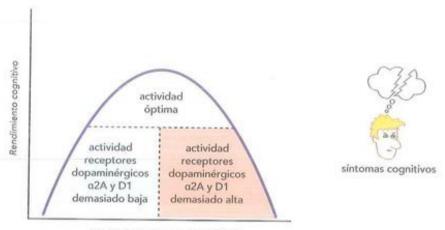


Figura 11-15 TDAH y ratios señal/ ruido mal adaptativos. Para que el córtex prefrontal funcione correctamente, se requiere una estimulación moderada de receptores α, por NA y de receptores D, por la DA. En teoría, la función de la NA es aumentar la señal entrante permitiendo una mayor conectividad de las redes prefrontales, mientras la función de la DA es reducir el ruido impidiendo las conexiones inadecuadas. En la parte superior de la curva con forma de U invertida aqui representada, la estimulación de receptores a2A y D, es moderada y la función de la célula piramidal es óptima. Si la estimulación en los receptores α_{2A} y D₁ es demasiado baja (lado izquierdo), todas las señales entrantes son iguales, haciendo que sea dificil para el individuo concentrarse en una tarea única (atención no dirigida). Si la estimulación es demasiado alta (lado derecho), las señales entrantes se mezclan conforme se integran receptores adicionales, dando lugar a una falta de dirección de la atención.

Producción funcional de dopamina cortical



Niveles de neurotransmisores (CPF)

Figura 11-16 Producción funcional de dopamina cortical. Para que el córtex prefrontal (CPF) funcione correctamente y para que se optimice el rendimiento cognitivo, se requiere una estimulación moderada de los receptores α_{2A} por la noradrenalina (NA) y de los receptores D_{a} , por la dopamina (DA). Si la estimulación de los receptores α_{2A} y D_{a} , es demasiado baja o demasiado alta, puede producirse una disfunción cognitiva.

Distribución de señal en una espina dendrítica

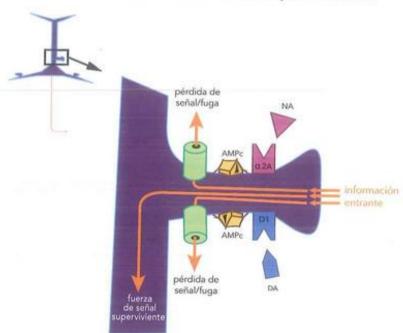


Figura 11-17 Distribución de señal en una espina dendrítica. La ubicación de los receptores a_{2A} y D, en las espinas dendríticas de neuronas corticales piramidales en el córtex prefrontal les permite regular la entrada de señales. Los receptores $\alpha_{\rm 2A}$ y D, están relacionados con la molécula adenosín. monofosfato cíclico (AMPc). Los efectos sobre la AMPc de la unión NA y DA a sus respectivos receptores son opuestos (inhibitorios en el caso de NA y excitatorios en el caso de DA). En ambos casos, la molécula AMPc une los receptores a los canales catiónicos regulados por nucleótidos cíclicos y activados por hiperpolarización (HCN). Cuando los canales HCN se abren, las señales entrantes se pierden antes de que puedan pasar hacia delante. Sin embargo, cuando estos canales están cerrados, la señal entrante sobrevive y puede ser dirigida a la neurona.

Las acciones NA en receptores Alfa-2A refuerzan la señal Figura 11-18 Las acciones NA

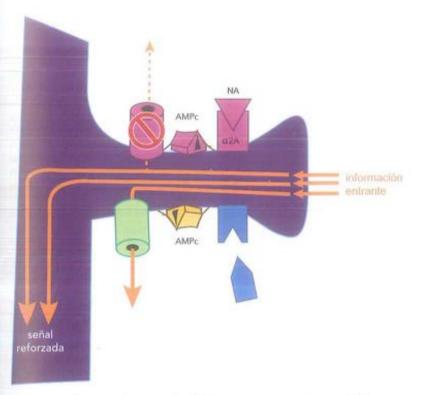
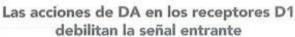


Figura 11-18 Las acciones NA en receptores α_{2A} refuerzan la señal entrante. Los receptores α_{2A} están relacionados con la AMPc mediante una proteína G inhibitoria (Gi). Cuando la NA ocupa estos receptores $\alpha_{2A'}$ el sistema unido a Gi activado inhibe el AMPc y el canal HCN se cierra, impidiendo la pérdida de la señal entrante.



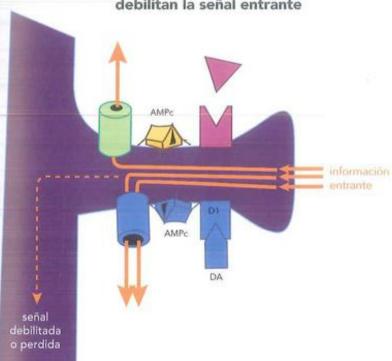


Figura 11-19 Las acciones DA en los receptores D, debilitan la señal entrante. Los receptores D, están relacionados con la AMPc mediante una proteína estimuladora G (Gs). Cuando la DA ocupa estos receptores D, el sistema unido a Gs activado activa la AMPc, dando lugar a la apertura de los canales HCN. La apertura de canales HCN, especialmente si es excesiva, provocará pérdida de la señal entrante antes de que pueda pasar adelante.

"Afinación" hipotética del CPF por DA y NA: Aumento de señal y reducción de ruido

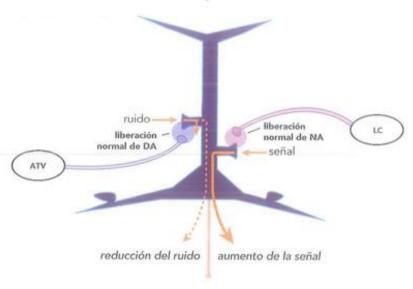


Figura 11-20 Dopamina y noradrenalina "afinan" el CPF, La misma neurona piramidal puede recibir input NA desde el locus coeruleus (LC) en una espina e input DA desde el área tegmental ventral (ATV) en otra espina. Cuando está correctamente "afinado", la estimulación del receptor D, reduce el ruido mientras que la estimulación del receptor a, aumenta la señal, dando lugar a un funcionamiento adecuado del córtex prefrontal, atención dirigida, concentración en una tarea específica y control de emociones e impulsos.

"Afinación" hipotética del CPF por DA y NA: NA bajo y DA bajo: TDAH con reducción de señal y aumento de ruido

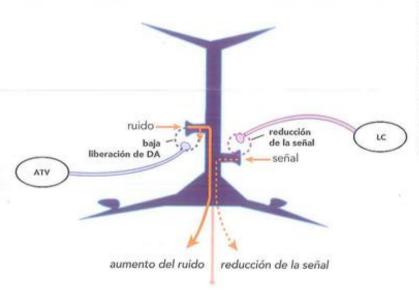


Figura 11-21 La dopamina y la noradrenalina "afinan" inadecuadamente el córtex prefrontal (CPF) en el TDAH. La misma neurona piramidal puede recibir input de noradrenalina (NA) desde el locus coeruleus (LC) en una espina y dopamina (DA) desde el área tegmental ventral (ATV) en otra espina. En teoría, un input deficiente de DA provocará un aumento del ruido, mientras que un déficit de NA causará una disminución de la señal entrante. Hipotéticamente, esta afinación inadecuada del CPF por parte de la DA y NA puede conducir a la hiperactividad, o a la falta de atención, o a ambas cosas.

de una señal coherente (Figura 11-21). En teoría, esto causaría hiperactividad, inatención, impulsividad, o alguna combinación de síntomas, dependiendo de la localización de la neurona piramidal desafinada en el córtex prefrontal (Figuras 11-3 a 11-8). Además, si un neurotransmisor está bajo mientras el otro está alto, el sujeto en cuestión podría presentar todo un conjunto de sintomas diferentes. Al conocer los niveles de neurotransmisión DA y NA y el área específica de las posibles perturbaciones, algún día tal vez será posible predecir el grado y el tipo de síntomas que padecerá un paciente. Con esto en mente, las Figuras 11-7 y 11-8 muestran cómo las neuronas piramidales en diferentes áreas cerebrales serían responsables de las diferentes presentaciones sintomáticas en el TDAH.

NEURODESARROLLO Y TDAH

El TDAH se considera tradicionalmente un trastorno de la infancia, pero el concepto de TDAH ha evolucionado hasta considerarse de inicio en la infancia aunque a menudo persistente en la edad adulta. De hecho, la mayoría de los trastornos psiquiátricos se inician en la niñez y la juventud y luego persisten en la edad adulta (Figuras 11-22 y 11-23). La razón de esto puede ser que el desarrollo de la infancia y la juventud es el momento de maduración crítica del cerebro (Figuras 11-22A y 11-23).

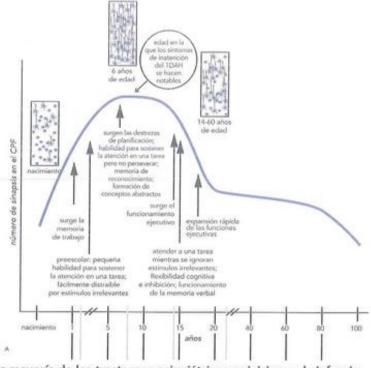
El desarrollo del cerebro está dirigido tanto por influencias genéticas como ambientales (que se analizan en el Capítulo 4 y se ilustra en las Figuras 4-61 y 4-62). El TDAH tiene uno de los componentes genéticos más fuertes de la psiquiatría, en torno al 75%. Múltiples genes están implicados en el TDAH y la causalidad genética es compleja y multifactorial, como lo es en cualquier trastorno mental. Una formulación unificadora del TDAH postula que éste es causado por un retraso en la maduración del córtex prefrontal que se manifiesta en síntomas de TDAH al menos a la edad de 12 años. Las sinapsis aumentan rápidamente en el córtex prefrontal a los 6 años, y luego se elimina rápidamente hasta la mitad de ellas en la adolescencia (Figura 11-22A; véase también Capítulo 4 y Figuras 4-63 y 4-64). El momento de la aparición del TDAH sugiere que la formación de sinapsis y, quizás más importante, la selección de sinapsis en el córtex prefrontal durante la infancia puede contribuir a la aparición y a la fisiopatología de por vida de esta condición (Figuras 11-22 y 11-23). Los individuos que son capaces de compensar estas anomalías corticales prefrontales de sinapsis después de los 12 años y hasta la

edad adulta pueden ser los que "superen su TDAH" y esto explica por qué la prevalencia del TDAH en adultos es sólo la mitad que en los niños y adolescentes.

¿Qué causa estos problemas en los circuitos del córtex prefrontal en el TDAH? Actualmente, las principales hipótesis proponen que las anomalías del neurodesarrollo se producen en los circuitos del córtex prefrontal en el TDAH (Figuras 11-2 a 11-8). Muchas de las ideas sobre las bases del neurodesarrollo de la esquizofrenia, como la formación anormal de sinapsis y la neurotransmisión sináptica, sirven como marco conceptual y modelo neurobiológico para el TDAH, y se recogen en el Capítulo 4. El impacto del neurodesarrollo sobre los patrones de síntomas específicos del TDAH se muestra en la Figura 11-24. Los síntomas de inatención no se ven realmente en niños preescolares con TDAH, quizá porque no tienen un córtex prefrontal lo suficientemente maduro como para manifestar estos síntomas de una manera anormal respecto al desarrollo normal. El TDAH en preescolares y su tratamiento son conceptos actualmente controvertidos porque la mayoría de los estudios de estimulantes incluyen a niños mayores de 6 años. Una vez que la inatención comienza a ser un síntoma prominente del TDAH, esta permanece durante toda la vida del individuo (Figura 11-24). No obstante, la hiperactividad desciende notablemente durante la adolescencia y el comienzo de la edad adulta, mientras que otras comorbilidades reconocidas se disparan en frecuencia una vez que los pacientes con TDAH entran en la edad adulta (Figura 11-24).

Los criterios de diagnóstico más recientes han pasado de requerir un inicio previo a la edad de 7 años en los anteriores esquemas del DSM-IV, a un início previo a los 12 años en el DSM-5. Incluso se discute si existe o no el TDAH de inicio en la edad adulta (o al menos reconocido primero como TDAH adulto con un inicio poco claro). La prevalencia del TDAH en los adultos puede ser sólo la mitad de la de los niños, pero no se reconoce con tanta frecuencia como en los niños, posiblemente porque es mucho más difícil de diagnosticar y sus síntomas no suelen ser tratados. Mientras que la mitad de todos los niños o adolescentes con TDAH son diagnosticados y tratados, se cree que menos de uno de cada cinco adultos con TDAH está diagnosticado y tratado. Las razones de esta situación son múltiples, empezando por el requisito diagnóstico de que los síntomas del TDAH deben comenzar antes de los 12 años. Los adultos suelen tener dificultades para hacer diagnósticos retrospectivos, sobre todo si el trastorno no se identificó y trató en la infancia. Además, muchos expertos cuestionan ahora

Sinaptogenesis en el córtex prefrontal y el desarrollo de funciones ejecutivas



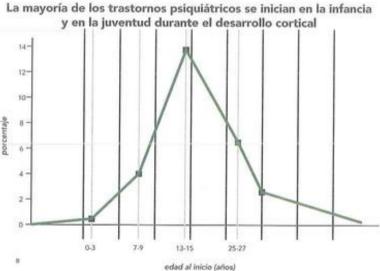


Figura 11-22 Desarrollo cortical y TDAH. La sinaptogénesis en el córtex prefrontal podria ser responsable de conexiones alteradas que podrian predisponer el cerebro para el TDAH. En concreto, la función ejecutiva se desarrolla a lo largo de la adolescencia. (A) Al año de edad, surge la memoria de trabajo. Alrededor de los 3 ó 4 años de edad, los niños todavía no tienen la capacidad de mantener la atención durante largos períodos de tiempo, y pueden distraerse fácilmente. A los 6-7 años, esto cambia; la atención puede mantenerse y la planificación puede tener lugar. Esta edad también se caracteriza por la "poda sináptica", un proceso durante el cual se "eliminan" las sinapsis "débiles" o producidas en exceso, lo que permite que la inteligencia cognitiva del niño madure. Los errores en este proceso podrían afectar hipotéticamente al desarrollo posterior de la función ejecutiva y ser una de las causas del TDAH. Esta línea de tiempo también representa el momento en que los sintomas del TDAH suelen ser perceptibles, que es alrededor de los 6 años. (B) La mayoría de los trastornos psiquiátricos se inician en la infancia y en la juventud y luego persisten en la edad adulta, coincidiendo con el desarrollo cortical critico.

Curso de desarrollo de la maduración del cerebro



Figura 11-23 Curso de desarrollo de la maduración del cerebro y aparición de trastornos psiquiátricos. El curso evolutivo del desarrollo del cerebro es tal que la corteza sensoriomotora y las regiones del cerebro limbico se desarrollan primero, y el córtex prefrontal se desarrolla después. En el TDAH, se observa este mismo patrón; sin embargo, el desarrollo cortical se retrasa. Esto puede explicar la aparición del TDAH en la infancia y por qué, aunque el TDAH puede continuar en la edad adulta, su inicio no se produce aquí. En cambio, otros trastornos también pueden comenzar en la infancia, pero normalmente se diagnostican más tarde que el TDAH, y su inicio continúa en la edad adulta.

la conveniencia de excluir del diagnóstico de TDAH a aquellos adultos cuyos síntomas de TDAH comenzaron después de los 12 años, el llamado TDAH de inicio tardío. Algunos casos pueden tener incluso un inicio hasta los 45 años. ¿Tienen estos pacientes TDAH? ¿O

es su disfunción ejecutiva un síntoma de un trastorno comórbido como la depresión, ansiedad o trastorno del sueño? La cuestión es detectar los síntomas cognitivos y tratarlos, tanto si forman parte de un TDAH o si son una comorbilidad.

Impacto del desarrollo en el TDAH

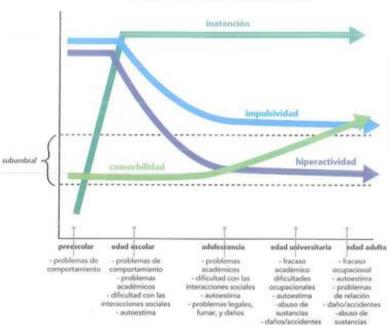


Figura 11-24 Impacto del desarrollo sobre el TDAH. La evolución de sintomas a lo largo de la vida muestra que aunque la hiperactividad y la impulsividad son sintomas clave en la infancia, la inatención se hace prevalente conforme el paciente se hace mayor. Adicionalmente, los indices de comorbilidades reconocidas aumentan con el tiempo. Esto podría deberse al hecho de que las comorbilidades no fueron detectadas en niños con TDAH, o porque el TDAH nunca fue diagnosticado en algunos pacientes que presentaban problemas de ansiedad o aprendizaje.

TRATAMIENTOS PARA TDAH

¿Qué síntomas deberían ser tratados primero?

A la hora de gestionar el TDAH resulta útil priorizar qué síntomas se deben tratar primero con tratamientos psicofarmacológicos, a expensas incluso de retrasar el tratamiento de algunos trastornos, o haciéndolos empeorar transitoriamente mientras que se tratan primero otros síntomas (Figura 11-25). Aunque no hay estudios definitivos sobre este planteamiento, la experiencia clínica de algunos expertos sugiere que en algunos casos complejos puede ser muy difícil un progreso terapéutico si el paciente continúa abusando del alcohol o de estimulantes; de modo que los problemas de abuso de sustancias deben tratarse en primera instancia (Figura 11-25). El tratamiento del TDAH quizá tenga que esperar también a la mejoría de los tratamientos de los trastornos del humor y de la ansiedad, considerando el TDAH como un ajuste más exacto dentro de la cartera de síntomas del paciente (Figura 11-25).

Hay problemas, no obstante, con este planteamiento de prioridades sobre los síntomas y trastornos. Por ejemplo, en muchos niños se trata primero su TDAH y quizá aisladamente, sin evaluar necesariamente comorbilidades posibles hasta que no logran una respuesta eficaz al tratamiento con estimulantes. En adultos, puede ser tan dificil tratar el abuso de sustancias, los trastornos del humor y los trastornos de ansiedad, que la atención terapéutica nunca se centra en el TDAH ni por supuesto en la dependencia nicotínica. Es decir, el TDAH puede considerarse una mera contingencia posterior en adultos, a considerar si los síntomas cognitivos no remiten una vez que el foco primario de la atención terapéutica, a saber, un trastorno del humor o de ansiedad es tratado. Es interesante señalar que el TDAH raramente es el foco de tratamiento en adultos a no ser que se presente sin patología comórbida. Dado que la falta de comorbilidad en adultos con TDAH es rara, esto explicaría la ausencia de tratamiento en la mayoría de adultos con TDAH.

La psicofarmacología moderna y sofisticada debe mantener un alto índice de sospecha de TDAH en los trastornos del humor, de ansiedad y en el abuso de sustancias, especialmente en los adultos, siempre buscando una remisión sintomática completa en los pacientes que están bajo tratamiento. En la práctica, esto significa explorar el uso de tratamientos del TDAH situando en la primera línea de tratamiento los trastornos del humor, la ansiedad y el abuso de sustancias y no al revés. Esto además significa que la gestión a largo plazo del TDAH tiene que tratar la dependencia nicotínica una vez que los síntomas del TDAH están bajo control (Figura 11-25). Los adultos y adolescentes con TDAH fuman

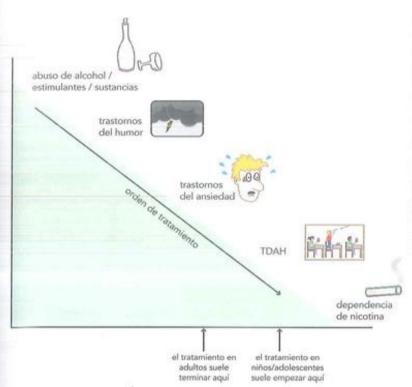


Figura 11-25 TDAH y comorbilidades: ¿Qué debería tratarse primero? ¿Qué debería hacer el psicofarmacólogo con un paciente con TDAH y trastornos comórbidos? Una vez alcanzado el diagnóstico adecuado, lo primero es tratar todos los trastornos convenientemente, empezando por los que causen una mayor limitación. En algunos pacientes lo primero será estabilizar el abuso de alcohol, y en otros puede que los síntomas del TDAH sean más discapacitantes que el trastorno de ansiedad subvacente. Además, algunas medicaciones empleadas para tratar estos trastornos podrían exacerbar la dolencia comórbida. Así, hay que tener cuidado para elegir el tratamiento adecuado. Hay que establecer un plan individualizado para cada paciente, dependiendo de su cartera sintomática.

tan frecuentemente como los adultos y adolescentes con esquizofrenia, el doble de la media de la población adulta normal de Estados Unidos. Esto puede ser porque la nicotina mejora subjetivamente los síntomas del TDAH, especialmente en los pacientes que no están tratados por su TDAH. La nicotina aumenta la liberación de DA y la excitación, por lo que no es sorprendente que pueda ser subjetivamente efectiva para los síntomas del TDAH. La dependencia nicotínica y los tratamientos para dejar de fumar se exponen más detalladamente en el Capítulo 13 sobre impulsividad, compulsividad y adicción.

Tratamiento del TDAH con estimulantes

Principios generales

Tal como se explica anteriormente y tal como queda ilustrado en las Figuras 11-11 y 11-12, cuando la DA y la NA tienen niveles demasiado bajos, la fuerza de producción en el córtex prefrontal también es muy baja, dando lugar a una reducción de señal y un aumento del ruido (Figura 11-26A; véase también Figuras 11-15, 11-16 y 11-21). Conductualmente, esto se traduciría en que una persona no sea capaz de permanecer sentada y centrarse, estando inquieta y con la atención de un sitio a otro (Figura 11-26A). Para tratar estos síntomas, es necesario reforzar la producción de señal ajustando la liberación de DA y NA hasta que alcancen

niveles óptimos (Figura 11-26B). Esto se puede hacer mediante estimulantes y mediante algunos agentes noradrenérgicos, tal como se explica a continuación. Se cree que el refuerzo prefrontal cortical es beneficioso para recuperar la capacidad del paciente para separar las señales importantes de las no importantes y para poder permanecer sentado y concentrado.

¿Qué pasa si las señales de NA y DA son excesivas? Tanto la activación excesiva como deficiente de NA y DA en el córtex prefrontal puede dar lugar a TDAH tal como se explica arriba, concretamente aumentando el ruido y reduciendo la señal (Figuras 11-13 a 11-16). La teoría es que en un primer momento el estrés añadido del hecho de padecer TDAH, más otros factores de estrés ambiental, puede incluso ajustar más al alza el ruido y reducir la señal, resultando en una alta liberación de NA y DA, y todavía provocando señales reducidas y un procesamiento de información ineficiente (Figura 11-27A). Sin embargo, conforme el estrés se hace crónico, los niveles de NA y DA terminan por caer en picado debido a su agotamiento con el tiempo, pero sin alivio en términos de producción pobre de señal (Figura 11-27B). En última instancia, el tratamiento adecuado consiste en aumentar las concentraciones de NA y DA para permitir la normalización de la conducta (Figura 11-27C: el ruido se reduce y la señal aumenta).

La importancia de los niveles de NA y DA en el CPF en el TDAH

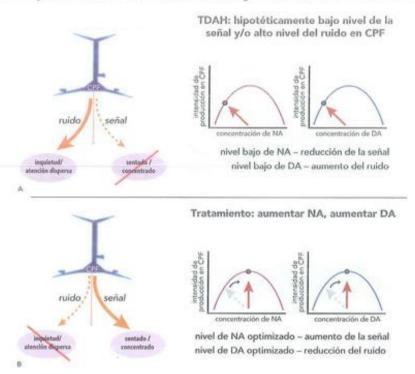


Figura 11-26 La importancia de los niveles de NA y DA en el CPF en el TDAH, (A) Cuando los niveles de DA y NA son demasiados bajos, es decir, a la izquierda de la curva en U invertida, la intensidad de producción en el córtex prefrontal (CPF) es demasiado baja, dando lugar a reducción de la señal y aumento del ruido, La incapacidad para permanecer sentado y concentrado suelen ser manifestaciones clínicas de este desequilibrio de ratio señal/ruido. (B) Para tratar estos síntomas, es necesario aumentar la intensidad de producción, elevando las concentraciones de DA v NA hasta alcanzar la dosis óptima (parte superior de la U invertida).

Los clínicos experimentados son muy conscientes de que estos pacientes con exceso de DA y NA (representado en la Figura 11-27A), carencia de DA y NA (representado en la Figura 11-27B), o con una combinación de estos estados en diferentes vías, pueden ser muy dificiles de tratar. Por ejemplo, en los niños los tics que generalmente representan un exceso de activación de DA pueden ser muy difíciles de tratar simultáneamente en pacientes con TDAH que tienen una activación de DA deficiente y requieren estimulantes. Los estimulantes pueden ayudar a los síntomas del TDAH pero hacer que los tics empeoren. Los niños y adolescentes que tienen trastornos de conducta, trastornos de oposición, trastornos psicóticos, y/o manía bipolar o estados mixtos (teóricamente asociados con una activación de la DA excesiva en algunos circuitos prefrontales) (Figura 11-8), que tienen la desgracia de tener TDAH comórbidos (teóricamente asociado con una activación de la DA deficiente en distintos circuitos prefrontales) (Figura 11-7) son los más difíciles para los clínicos que tratan pacientes jóvenes.

Por lo tanto, las condiciones asociadas a una hipotética activación excesiva de la DA indican el tratamiento con

agentes bloqueadores de la dopamina (véase Capítulo 5), aunque el TDAH comórbido sugiere el tratamiento con un estimulante. ¿Pueden combinarse los dopamina y los estimulantes? De hecho, en casos heroicos los estimulantes pueden combinarse con antagonistas de la serotonina y la dopamina. La justificación de esta combinación explota el hecho de que los bloqueadores de serotoninadopamina hipotéticamente liberan DA en el córtex prefrontal, para estimular los receptores D, postsinápticos (véase la Figura 5-17C), mientras que simultáneamente bloquean los receptores D, en las áreas límbicas, para reducir la actividad de la DA en los receptores D,. Este enfoque es controvertido y es mejor dejarlo en manos de expertos para los pacientes dificiles que no mejoran adecuadamente con monoterapias. Este mecanismo de acción de los bloqueadores de la dopamina-serotonina y sus acciones en diferentes áreas del cerebro se analizan en detalle en el Capítulo 5.

Para pacientes con TDAH y ansiedad, puede ser dificil o incluso contraproducente intentar tratar el TDAH con estimulantes, lo cual solo puede empeorar la ansiedad. En adultos con TDAH y abuso de sustancias, tiene poco

Efectos del estrés crónico en el TDAH

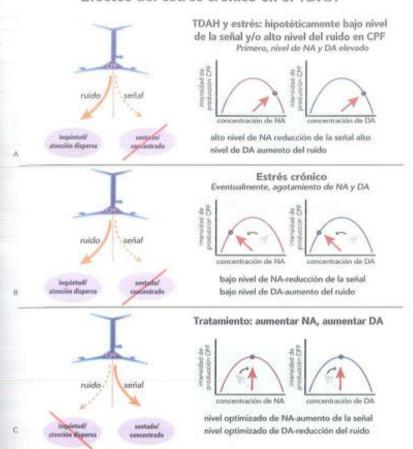


Figura 11-27 Estrés crónico en TDAH. Una activación excesiva de NA v DA en el cortex prefrontal (CPF) puede dar lugar a TDAH aumentando el ruido y reduciendo la señal. (A) Primero, el estrés añadido del sufrimiento por el trastorno puede elevar aún más el ruido y reducir la señal (concentración elevada de NA y DA dando lugar a reducción de producción). (B) Conforme se establece el estrés crónico, los niveles de NA y DA caen en picado (baja concentración de NA y DA también dando lugar a producción reducida), pero sin alivio en términos de producción de señal. (C) Los tratamientos que aumentan las concentraciones de NA y DA podrían normalizar la conducta (se reduce el ruido y se aumenta la señal).

sentido dar estimulantes para tratar el TDAH. En estos casos, potenciar la terapia antidepresiva o ansiolítica con un activador tónico de los sistemas DA y/o NA como un inhibidor de larga duración del NAT (inhibidores de la recaptación de noradrenalina, IRN), o un agonista α, adrenérgico en lugar de un estimulante, puede ser un planteamiento efectivo a largo plazo para la ansiedad comórbida, depresión o abuso de sustancias con TDAH. Algunos estudios de los inhibidores NAT indican mejoría tanto en los síntomas del TDAH como de la ansiedad, y otros estudios indican mejoría tanto en el TDAH como en el abuso de alcohol.

Metilfenidato

El mecanismo de acción de los denominados estimulantes -tal vez mejor designados como bloqueadores de la recaptación de noradrenalina y dopamina- se muestra en las Figuras 11-28 a 11-37. La administración oral de dosis clínicamente

aprobadas del estimulante metilfenidato bloquea los transportadores de NA y DA (NAT y TDA) (Figuras 11-28, 11-29A-C). Normalmente, la dopamina es liberada (flecha 1 en la Figura 11-29A) y después recogida de vuelta en la neurona dopaminérgica por el TDA (flecha 2 en la Figura 11-29A), y finalmente almacenada en la vesícula sináptica por el TVMA (flecha 3 en la Figura 11-29A). El metilfenidato bloquea el TDA y NAT alostéricamente, deteniendo la recaptación de dopamina vía TDA (Figura 11-29B) y noradrenalina vía NAT (Figura 11-29C), sin acciones sobre el TVMA2 (Figuras 11-29B y 11-29C). El metilfenidato bloquea el NAT y el TDA de forma muy parecida a la manera en que los antidepresivos los bloquean (ver explicación en el Capítulo 7 y Figura 7-36), concretamente mediante unión al NAT y al TDA en sitios distintos a aquellos donde las monoaminas se unen al NAT y TDA, es decir, alostéricamente. Así, el metilfenidato detiene las bombas de recaptación de modo que no se transporta

nada de metilfenidato a la neurona presináptica (Figuras 11-29B y 11-29C).

El metilfenidato es un isómero D y L (Figura 11-28), siendo el D-isómero mucho más potente que el L-isómero en la unión al NAT y al TDA. El metilfenidato está disponible como el enantiómero único d-metilfenidato, en preparaciones de liberación inmediata y de liberación controlada. En la Tabla 11-1 se muestra una lista de la amplia gama de preparados de D,L-metilfenidato, y los de D-metilfenidato se muestran en la Tabla 11-2.

Tabla 11-1 Formulaciones de D,L-Metilfenidato

Formulación	Marcas	Duración	Dosificación	Aprobación
Comprimido de iberación inmediata	Ritalin	Pico temprano, 3-4-h duración	Segunda dosis en la comida	6 a 12 años y adultos
Solución de liberación nmediata	Methylin	Pico temprano, 3-4-h duración	Segunda dosis en la comida	6 a 12 años
Comprimido de iberación prolongada	Ritalin SR Methylin ER Metadate ER	Pico temprano, 3-8-h duración	Puede necesitarse dosis en la comida	6 años en adelante
Comprimido de beración prolongada	Concerta	Pequeño pico temprano, 12-h duración	Una vez al dia por la mañana	ó años en adelante
Comprimido masticable le liberación prolongada	QuilliChew ER	Pico a las 5 h, 8-h duración	Una vez al día por la mañana	6 años en adelante
Cápsula de liberación prolongada	Metadate CD	Fuerte pico temprano, 8-h duración	Una vez al día por la mañana	De 6 a 17
ápsula de liberación rolongada	Ritalin LA	Dos picos fuertes (temprano y a las 4 h), 6-8-h duración	Una vez al día por la mañana	6 a 12 años
apsula de liberación rolongada	Aptensio XR	Hasta 12-h duración	Una vez al día por la mañana	6 años en adelante
uspensión oral de beración prolongada	Quillivant XR	Pico a 5 h, 12-h duración	Una vez al día por la mañana	6 años en adelante
arche transdérmico de beración prolongada	Daytrana	Un pico a 7-10 h, 12- h duración	Una vez al día por la mañana	De 6 a 17 años
omprimido ucodispersable	Cotempla XR-ODT	12-h duración	Una vez al día por la mañana	De 6 a 17 años
ápsula de liberación rolongada	Jornay PM	Absorción inicial retrasada 10 h, único pico a 14 h	Una vez al día por la noche	6 años en adelante
ápsula de liberación rolongada	Adhansia XR	Dos picos (a 1,5 y 12 h)	Una vez al día por la mañana	6 años en adelante

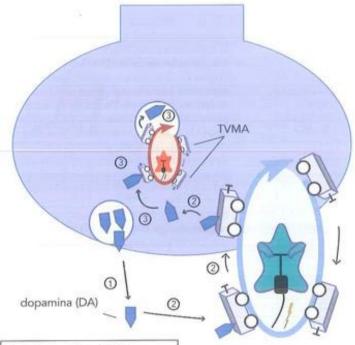
Tabla 11-2 Formulaciones de D-Metilfenidato

Formulación	Marcas	duración	dosificación	aprobación
Comprimido de liberación inmediata	Focalin	Pico temprano, 4-6-h duración	Segunda dosis en la comida	De 6 a 17
Cápsula de liberación prolongada	Focalin XR	Dos picos (después 1,5 y 6,5 h), 8-10-h duración	Una vez al día por la mañana	De 6 a 17 y adultos

D-metilfenidato L-metilfenidato

Figura 11-28 D,L-metilfenidato. El metilfenidato consta de dos enantiómeros, D y L; tanto el D,L-metilfenidato racémico como el D-metilfenidato están disponibles como opciones terapéuticas. Tanto el D,L-metilfenidato como el D-metilfenidato bloquean el transportador de noradrenalina (NAT) y el transportador de dopamina (TDA). El D-metilfenidato tiene una mayor potencia para ambos transportadores que el enantiómero L.

Regulación del transporte y disponibilidad de DA sináptica



transporte y disponibilidad de DA sináptica. Para comprender cómo funcionan los estimulantes, es necesario saber cómo se elimina DA de la hendidura sináptica y su almacenamiento. La regulación de DA sináptica depende del correcto funcionamiento de dos transportadores, concretamente del transportador de dopamina (TDA) y del transportador vesicular de monoaminas (TVMA). Una vez liberada la DA (1) puede actuar en los receptores postsinápticos o puede ser transportada de vuelta al terminal vía TDA (2). Una vez dentro del terminal, la DA es "encapsulada" en vesículas vía TVMA (3). Estas vesículas rellenas de DA entonces pueden fusionarse con la membrana y dar lugar a más liberación de DA. Esta precisa maquinaria asegura que los niveles de DA nunca alcancen niveles tóxicos en la sinapsis, ni en el terminal DA. Al "envolver" la DA en vesículas la neurona de DA puede garantizar la viabilidad de DA.

Figura 11-29A Regulación del

- 1 = liberación de DA
- 2 = transporte TDA de DA
- 3 = transporte TVMA de DA

Mecanismo de acción del metilfenidato

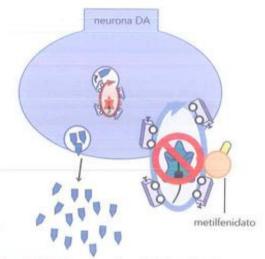


Figura 11-29B Mecanismo de acción del metilfenidato: neuronas dopaminérgicas. El metilfenidato funciona en el TDA de forma similar a como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) funcionan en el transportador de serotonina (TSER), concretamente mediante el bloqueo de la recaptación de DA en la terminal. El metilfenidato básicamente congela el transportador en el tiempo, impidiendo la recaptación de DA y dando así lugar una mayor disponibilidad sináptica de DA. A diferencia de la anfetamina, el metilfenidato no entra en el terminal DA vía el transportador.

Anfetamina

La administración oral de dosis clínicamente aprobadas del estimulante anfetamina, al igual que del metilfenidato, también bloquea los transportadores de NA y DA (NAT y TDA), pero de manera diferente (Figuras 11-30 a 11-32). A diferencia del metilfenidato y los antidepresivos, la anfetamina es un inhibidor competitivo y pseudosustrato del NAT y TDA (Figura 11-32, arriba a la izquierda), teniendo su unión en el mismo sitio que donde las monoaminas se unen al transportador, inhibiendo así la recaptación de NA y DA (Figura 11-32, arriba a la izquierda). En las dosis de anfetamina empleadas para el tratamiento del TDAH, las diferencias clínicas en las acciones de anfetamina versus metilfenidato pueden ser relativamente pequeñas. Sin embargo, en las altas dosis de anfetamina empleadas por los adictos a los estimulantes, se desencadenan acciones farmacológicas adicionales de anfetamina. Después de la inhibición competitiva del TDA (Figura 11-32, arriba a la izquierda) la anfetamina es en realidad transportada de forma pasiva (en "autostop") hasta el terminal DA presináptico, una acción no compartida por el metilfenidato o los fármacos de bloqueo de la recaptación empleados en la depresión (Figura 11-32, arriba a la izquierda). Una vez que alcanza cantidades suficientes, como ocurre con las dosis con fines de abuso.

Mecanismo de acción del metilfenidato

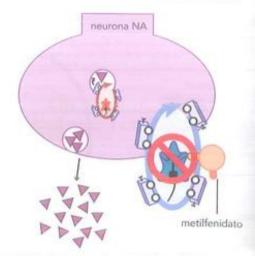


Figura 11-29C Mecanismo de acción del metilfenidato: neuronas noradrenérgicas. El metilfenidato funciona en el NAT de manera similar a sus acciones en el TDA, concretamente mediante el bloqueo de la recaptación de NA en el terminal. El metilfenidato congela el transportador en el tiempo, impidiendo la recaptación de NA y dando así lugar a una mayor disponibilidad sináptica de NA. A diferencia de la anfetamina, el metilfenidato no entra en el terminal NA via el transportador.

la anfetamina es también un inhibidor competitivo del transportador vesicular (TVMA2) para DA y NA (Figura 11-32, arriba a la derecha). Una vez que la anfetamina hace autostop para otro trayecto a las vesículas sinápticas, desplaza a la DA que allí se encuentra, provocando una fuerte liberación de DA (Figura 11-32, abajo a la izquierda). Conforme la DA se acumula en el citoplasma de la neurona presináptica, hace que el TDA invierta las direcciones, liberando DA intracelular en la sinapsis y también abriendo canales presinápticos para continuar la liberación de DA, llevando la corriente hasta la sinapsis (Figura 11-32, abajo a la izquierda). Estas acciones farmacológicas de altas dosis de anfetamina no están relacionadas con ninguna acción terapéutica en el TDAH sino con refuerzo, recompensa, euforia y abuso continuado. Las acciones de altas dosis de anfetamina, metanfetamina y cocaína, administradas oralmente en formulaciones de liberación inmediata o intranasalmente, intravenosamente, o fumadas, se exponen con más detalle en el Capítulo 13 sobre abuso de drogas.

La anfetamina tiene un isómero D y otro L (Figuras 11-30). El D-isómero es más potente que el L-isómero para la unión a TDA, pero los isómeros D y L anfetamina tienen una potencia más igualada en sus acciones sobre la unión al NAT. Así, las preparaciones de D-anfetamina tendrán relativamente más acción sobre el TDA que

D,L-anfetamina

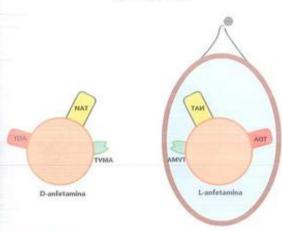


Figura 11-30 D,L-anfetamina. La anfetamina se compone de dos enantiómeros, D y L; tanto la D,L-anfetamina racémica como la D-anfetamina están disponibles como opciones terapéuticas. Ambas, la D,L-anfetamina y la D-anfetamina son inhibidores competitivos en los transportadores de noradrenalina (NAT), transportadores de dopamina (TDA) y los transportadores vesiculares de monoaminas (TVMA). La D-anfetamina tiene una mayor potencia de unión a los TDA que el enantiómero L, mientras que los enantiómeros D y L son equipotentes para la unión a NAT.

Lisdexanfetamina

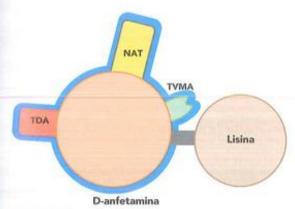


Figura 11-31 Lisdexanfetamina. La lisdexanfetamina es el profármaco de D-anfetamina, relacionado con el aminoácido lisina. Solo es centralmente activo como D-anfetamina una vez adherido en el estómago como los compuestos activos D-anfetamina más L-lisina libre.

sobre el NAT; las sales mixtas D- y de L-anfetamina tendrán relativamente más acción sobre el NAT que la d-anfetamina pero en conjunto más acción sobre el TDA que sobre el NAT (ver Figura 11-33). Estos mecanismos de acción farmacológica de los estimulantes entran en juego particularmente a dosis terapéuticas más bajas utilizadas para el tratamiento del TDAH. La d-anfetamina también viene en una formulación relacionada con el aminoácido lisina (lisdexanfetamina; Figura 11-31) que no es absorbida hasta que lentamente pasa a ser d-anfetamina activa en el estómago, y también lentamente absorbida. En la Tabla 11-3 se muestra una lista de la amplia gama de preparados de D,L anfetamina, y los de la D-anfetamina se muestran en la Tabla 11-4.

El misterioso TDA

Actuar sobre el transportador de dopamina (TDA) no es como actuar en cualquier otro sitio en psicofarmacología. Hay al menos tres piezas para resolver el misterio de por qué hay tantos resultados diferentes al dirigirse al mismo TDA, dependiendo simplemente de la forma en que nos concentramos en él. El tratamiento del TDA puede dar lugar a acciones terapéuticas inmediatas (en el TDAH y la somnolencia diurna), acciones terapéuticas (en la depresión), abuso inmediato (euforia, subidón), y adicción retardada, todo ello dependiendo de cómo se active el TDA: con qué rapidez, durante cuánto tiempo y en qué grado. La comprensión de la neurobiología del TDA y la dopamina no sólo desvelará este misterio y resolverá las curiosas propiedades de este sitio, sino que permitirá al prescriptor comprometerse con este objetivo y obtener los mejores resultados en cualquier aplicación clínica.

En primer lugar, hemos analizado cómo la participación de los transportadores de neurotransmisores de monoamina conduce a acciones terapéuticas en la depresión, hipotéticamente vinculadas a eventos moleculares posteriores, como la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (discutido en el Capítulo 6 e ilustrado en la Figura 6-27 y en el Capítulo 7, en la Figura 7-62). El aumento inmediato de los niveles de dopamina (a menudo acompañado de noradrenalina debido al bloqueo simultáneo del NAT) no está relacionado con los efectos antidepresivos. En cambio, los TDA (y los NAT) deben estar activados a niveles terapéuticos de forma más o menos continua, las 24 horas del día, para que los niveles sinápticos del neurotransmisor sean suficientemente robustos y sostenidos como para desencadenar eventos moleculares retardados, que suelen tardar unas semanas. Es probable que estas acciones terapéuticas estén relacionadas con la mejora de la neurotransmisión tónica de la dopamina, teóricamente deficiente en la depresión.

En segundo lugar, la activación de este mismo TDA puede producir un inicio inmediato de los efectos terapéuticos en el TDAH y en la somnolencia diurna al alcanzar niveles de ocupación por encima de un umbral crítico, con una acción terapéutica que se termina inmediatamente tan pronto como la ocupación del TDA cae por debajo de este umbral (Figura 11-34A). Esta noción de un umbral para el inicio inmediato de la acción

Mecanismo de acción de la anfetamina: El yin y el yang

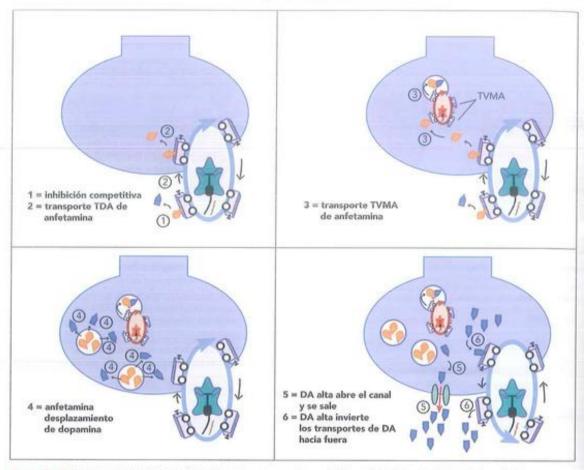


Figura 11-32 Mecanismo de acción de anfetamina en las neuronas dopaminérgicas (DA). El yin-administración terapéutica y controlada del fármaco causa aumentos tónicos; el yang-dosis abusivas y administración pulsátil del fármaco causa aumentos fásicos. Aquí se muestra la anfetamina actuando como inhibidor competitivo en el TDA, compitiendo así con DA (1), o NA en el NAT (no mostrado). Esta es una diferencia de las acciones del metilfenidato en el TDA y el NAT, que no son competitivas. Además, dado que la anfetamina también es un inhibidor competitivo del TVMA (una propiedad que no tiene el metilfenidato) en realidad es llevada al terminal DA vía TDA (2), donde puede también ser almacenada en vesículas (3). A niveles altos, la anfetamina dará lugar al desplazamiento de DA desde las vesículas a la terminal (4). Además, una vez que se alcanza un umbral crítico de DA, la DA es expedida desde el terminal por medio de dos mecanismos: la apertura de canales para permitir una entrada masiva de DA en la sinapsis (5) y la inversión del TDA (6). Esta rápida liberación de DA dará lugar al efecto eufórico experimentado tras la toma de anfetamina. La anfetamina tiene las mismas acciones en las neuronas noradrenérgicas.

terapéutica y el término de la acción también se observa en otra área de la psicofarmacología, a saber, en los tratamientos del insomnio, que se analizan en el Capítulo 10 y se ilustran en la Figura 10-41A. Una idea similar se ilustra aquí, con un umbral mínimo para la acción terapéutica del TDAH, probablemente en torno al 50-60% de ocupación del TDA (Figura 11-34). Esta propiedad de la focalización en el TDA para el TDAH por encima de un umbral crítico es tan prominente que ha generado toda una industria de tecnologías en un intento de captar la

mejor manera de alcanzar, mantener y bajar el umbral de la manera exacta deseada. Existen más de dos docenas de versiones de las dos moléculas estimulantes metilfenidato y anfetamina disponibles actualmente para uso clínico (Tablas 11-1 a 11-4) y varios más en desarrollo. Cada versión trata de capturar la administración ideal de fármaco para la ocupación ideal del TDA para un tipo de paciente concreto (por ejemplo, la Figura 11-34B). Esto se suele traducir en superar rápidamente los niveles de umbral al despertar por la mañana, permaneciendo en

Tabla 11-3 Formulaciones de D.L-anfetamina

Formulación	Marcas	Duración	Dosis	Aprobación
Comprimido de liberación inmediata	Adderall	4-6 h	Segunda dosis en la comida	3 años en adelante
Comprimido de liberación inmediata	Evekeo	6 h	Segunda dosis en la comida	3 años en adelante
Comprimidos bucodispersables de liberación prolongada	Adzenys XR-ODT	8-12 h, pico a las 5 h	Una vez al día por la mañana	6 años en adelante
Suspensión oral de liberación prolongada	Dyanavel XR	10-12 h, pico a las 4 h	Una vez al dia por la mañana	De 6 a 17 años
Cápsula de liberación prolongada	Adderall XR	8-12 h, pico a las 6-8 h	Una vez al dia por la mañana	6 años en adelante
Cápsula de liberación prolongada	Mydayis	Hasta 16 h	Una vez al día por la mañana	13 años en adelante
Suspensión oral de liberación prolongada	Adzenys ER	No publicado	Una vez al día por la mañana	6 años en adelante

Tabla 11-4 Formulaciones de D-anfetamina

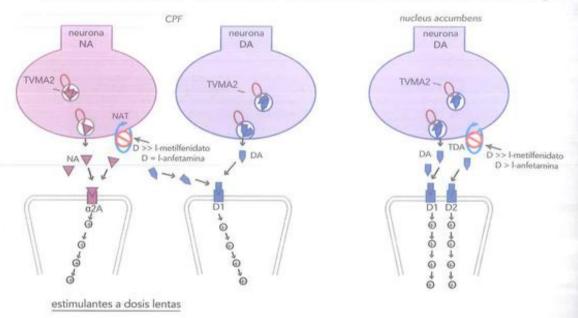
Formulación	Marcas	Duración	Dosis	Aprobación
Comprimido de liberación inmediata	Zenzedi	4-5 h	Segunda dosis en la comida	De 3 a 16 años
Solución oral de liberación inmediata	ProCentra (anteriormente Liquadd)	4-6 h	Segunda dosis en la comida	De 3 a 16 años
Cápsula de liberación prolongada	Dexedrine	6-8 h	Una vez al día por la mañana	De 6 a 16 años
Cápsula de lisdexanfetamina dimesilato	Vyvanse	Hasta 12 h, pico a las 3,5 h	Una vez al día por la mañana	De 6 a 17 años y adultos

este nivel de ocupación TDA durante el tiempo necesario para un día productivo, pero reduciéndose por debajo de los niveles de umbral a la hora de acostarse; además, solamente con una dosis diaria. Hacer esto demasiado tarde significa síntomas matutinos (Figura 11-34B); si dura un periodo demasiado corto significa síntomas al final de la tarde y por la noche (Figura 11-34B); si se prolonga demasiado tiempo significa efectos secundarios al final de la tarde y por la noche e insomnio (Figura 11-34C). También existe un fenómeno de rebote, en el que los niveles séricos vespertinos descienden demasiado pronto y se produce hiperactividad e insomnio. Al igual que como se expuso para las acciones hipnóticas, el objetivo no es "demasiado caliente" (demasiado tiempo, demasiado alto, demasiado rápido), ni "demasiado frío" (demasiado bajo, demasiado corto), sino "justo" (Figura 11-34A), la solución ideal de "Ricitos de Oro", más un objetivo que una realidad perfectamente ejecutada.

No existe un perfil de suministro de estimulantes que se adapte a todos los pacientes todos los días y no hay una tecnología que sea ideal para todos los pacientes. Por esta razón puede ser prudente buscar entre las muchas opciones disponibles para encontrar la que mejor se adapte a cada paciente (véanse las Tablas 11-1 a 11-4). ¿Quiere que el efecto dure 6 horas o 16 horas? ¿Desea un efecto mayor o menor efecto en las horas nocturnas antes de acostarse? La mañana puede ser difícil para muchas personas con TDAH, así que, ¿desea un rápido inicio matutino o incluso despertarse con el fármaco por encima del umbral? Todo esto se puede conseguir actualmente con las formulaciones disponibles (tablas 11-1 a 11-4).

Cada paciente tiene una respuesta diferente, y el mismo paciente puede desear diferentes respuestas en diferentes días para adaptarse a un estilo de vida flexible. Y todo ello debido al misterioso TDA y su umbral de

Los estimulantes con "dosis lentas" amplifican las señales tónicas de NA y DA



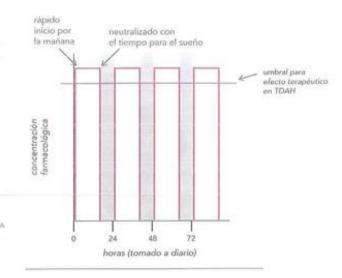
OROS-metilfenidato, LA - metilfenidato, XR - D-metilfenidato, metilfenidato transdérmico, D-anfetamina spansules, XR - D,L sales mixtas de anfetamina, profármaco D-anfetamina (lisdexanfetamina)

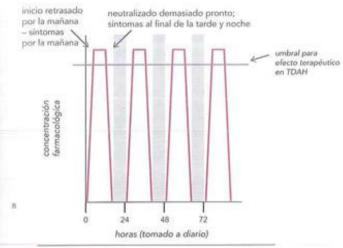
Figura 11-33 Las dosis lentas de estimulantes amplifican las señales tónicas de noradrenalina y dopamina. Hipotéticamente, el potencial de abuso de una sustancia depende de cómo afecte a la vía DA. En otras palabras, las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los estimulantes afectan a sus perfiles terapéuticos y de abuso. Los estimulantes orales de liberación prolongada y también el metilfenidato transdérmico y el nuevo profármaco d-anfetamina, pueden amplificar las señales tónicas de NA y DA, que se presuponen son bajas en el TDAH. Hacen esto bloqueando el transportador de noradrenalina (NAT) en el córtex prefrontal y el transportador de dopamina (TDA) en el nucleus accumbens. Más especificamente, los isómeros d de metilfenidato y anfetamina son más potentes que los isómeros I para el TDA, mientras que el d-metilfenidato es más potente que el l-metilfenidato para el NAT y ambos D y L anfetamina son iguales de potentes para el NAT. Los estimulantes "a bajas" dosis ocupan el NAT en el córtex prefrontal con un inicio suficientemente lento y con una duración suficiente para aumentar la señalización tónica de NA y DA vía receptores α_{2A} y D₁, respectivamente, pero no ocupan el TDA lo suficientemente rápido o prolongadamente en el nucleus accumbens para aumentar la señalización fásica via receptores D₂. Esto último sugiere, en principio, un reducido potencial de abuso.

eficacia terapéutica en el TDAH (y en la somnolencia diurna excesiva). Probablemente estas acciones terapéuticas pueden estar vinculadas a la potenciación selectiva y controlada de la neurotransmisión fásica de la dopamina, junto con un aumento de la neurotransmisión tónica de la dopamina, ambas teóricamente deficientes en el TDAH y la somnolencia.

Una última pieza del rompecabezas. ¿Cómo puede el objetivo TDA que es terapéutico inmediatamente para el TDAH y la somnolencia y con un retraso para la depresión, llevar a un abuso problemático en lugar de un uso terapéutico? Esto sólo tiene sentido si se sabe que el TDA funciona de manera muy diferente dependiendo de lo rápido, completo y prolongado que sea su uso (comparar la Figura 11-35, acción pulsátil, con la Figura 11-33, acción prolongada). Es decir, los grados rápidos y altos de ocupación del TDA causan euforia y conducen al abuso y la adicción (Figura 11-35;

véase también el Capítulo 13 y la Figura 13-7). De hecho, cuanto más rápida y completamente se bloquea el TDA, más reforzante y abusable será la droga. Esto se aplica no sólo al metilfenidato, modafinilo y anfetamina como bloqueadores del TDA, sino también a la metanfetamina y la cocaína, que también son bloqueadores del TDA. La ingestión oral puede hacer llegar un inhibidor del TDA al cerebro, pero no tan rápido como la inhalación nasal, ni tan rápido como la vía intravenosa, y ciertamente no tan rápido como fumar. Una alta dosis especialmente por estas otras vías de administración proporciona un bloqueo completo, catastrófico y repentino del TDA. La rápida acumulación de dopamina sináptica (Figura 11-35) no se parece en nada a lo que se observa con niveles más graduales, mantenidos y más bajos de ocupación del TDA (Figura 11-33). De hecho, los niveles de dopamina pueden acumularse tanto que el TDA puede en realidad invertirse para transportar la dopamina fuera





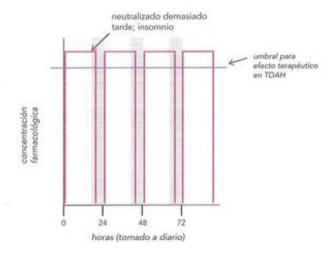
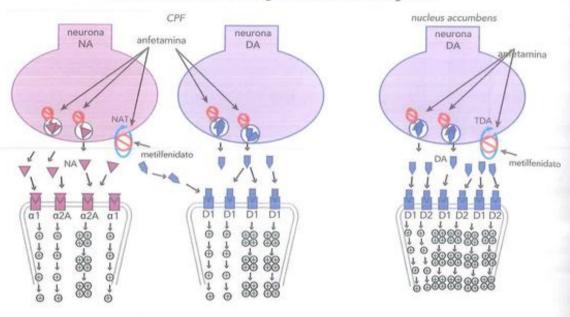


Figura 11-34 Niveles de ocupación del transportador de dopamina (TDA) y efectos terapéuticos. Los efectos terapéuticos del bloqueo del TDA dependen de alcanzar niveles de ocupación por encima de un umbral terapéutico crítico, y la acción terapéutica finaliza cuando la ocupación cae por debajo de este umbral. El umbral crítico de ocupación del receptor para el inicio de las acciones terapéuticas en el TDAH se sitúa probablemente entre el 50% y el 60%. Tanto el inicio hasta alcanzar el umbral como la duración del tiempo por encima del umbral, son importantes para la eficacia y la tolerabilidad. (A) Idealmente, el inicio de la ocupación terapéutica del TDA seria inmediatamente después de despertarse, con niveles mantenidos dentro del umbral crítico a lo largo del día, y descendiendo por debajo del umbral a la hora de dormir. (B) El retraso en el inicio del bloqueo del TDA en el umbral crítico puede provocar síntomas matutinos, mientras que una duración inadecuada del bloqueo TDA puede causar síntomas nocturnos. (C) Si el bloqueo TDA permanece dentro del umbral crítico durante demasiado tiempo, esto puede dar lugar a efectos secundarios nocturnos, especialmente el insomnio.

Los estimulantes pulsátiles amplifican las señales tónicas y fásicas de NA y DA



estimulantes pulsátiles

oral de liberación inmediata, intravenosa, intranasal, fumado, d-anfetamina, sales de D,L anfetamina, metilfenidato, d-metilfenidato, cocaina, metanfetamina

Figura 11-35 Los estimulantes pulsátiles amplifican las señales tónicas y fásicas de noradrenalina y dopamina. Los estimulantes orales de liberación inmediata -de forma similar a los estimulantes por via intravenosa, fumados, o esnifados (que son considerados estimulantes pulsátiles)- dan lugar a un rápido aumento de los niveles de NA y DA. La amplificación rápida de la activación neuronal fásica de DA y NA está relacionada con euforia y abuso. Mientras que el metilfenidato y la anfetamina tienen mecanismos de acción ligeramente distintos, ambas medicaciones pueden dar lugar a una liberación masiva de DA. Este aumento de la liberación de DA puede también contribuir al abuso potencial de estimulantes de liberación inmediata, debido al aumento de señal fásica así como tónica de DA.

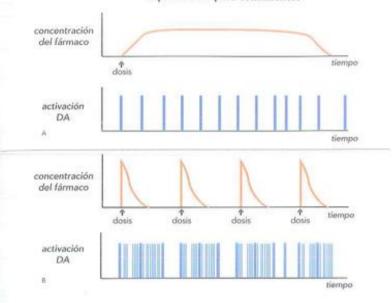
de la terminal presináptica para añadirla a la liberación masiva de dopamina por el bloqueo súbito, completo y catastrófico del TDA (discutido anteriormente en este capítulo e ilustrado en la Figura 11-32, abajo a la derecha). Por lo tanto, entender cómo una administración más suave y prudente de la inhibición TDA puede ser terapéutica, mientras que el mismo fármaco puede ser desastroso, puede permitir una administración más sensata de un inhibidor de la TDA. ¡Tenga cuidado y no se líe con el TDA! Misterio resuelto.

Estimulantes de liberación lenta frente a estimulantes de liberación rápida

Ahora que se ha resuelto el misterio del TDA, muchos sistemas de administración de fármacos no sólo están diseñados para controlar la cantidad de inhibición del TDA y su duración, sino también la rapidez con la que

se inhibe el TDA, todo ello para maximizar los efectos terapéuticos en el TDAH y minimizar el abuso y los efectos secundarios (Figura 11-36 y Tablas 11-1 a 11-4). El objetivo es mejorar la neurotransmisión fásica de DA con una administración de fármacos continua, de baja a moderada (Figura 11-36, Tabla 11-4). (Figura 11-36, arriba), tratando de aumentar principalmente la activación tónica de la DA y sólo aumentar prudentemente la activación fásica de la DA, reconociendo que esto puede ser como jugar con fuego. Para no quemarse, como ocurre con la administración pulsátil de fármacos en situaciones de abuso de drogas (véase la Figura 11-36, abajo), para lograr una mejora prudente y terapéutica de la neurotransmisión tónica y fásica de DA sin aumentos desastrosos de la neurotransmisión fásica de DA, que conduzcan al abuso

Administración del fármaco pulsátil versus lenta/mantenida: Figura 11-36 Administración del fármaco pulsátil versus len implicaciones para estimulantes



del fármaco pulsátil versus lenta/ mantenida. La diferencia entre estimulantes como tratamientos y estimulantes como drogas de abuso reside menos en su mecanismo de acción que en la via de administración y la dosis y, por tanto, en cómo de rápido y cómo de completo sea el bloqueo del TDA. Cuando se usan estimulantes para tratar a un paciente puede ser preferible obtener un nivel de fármaco con un aumento lento, constante y estable (A). En esas circunstancias el patrón de activación de DA será tónico, regular y no a merced de niveles fluctuantes de dopamina. Mientras que cierta activación pulsátil puede ser beneficiosa, especialmente cuando interviene en el refuerzo del aprendizaje y la saliencia, una dosis superior de DA replicará las acciones de DA en estrés y el abuso de drogas en las dosis más altas (B). A diferencia de una administración constante de DA, la administración pulsátil de DA puede dar lugar a los efectos tan placenteros de refuerzo propios de las drogas de abuso y uso compulsivo y adicción.

y a la adicción, lo que se busca es una administración prolongada. Por lo tanto, las preparaciones de liberación controlada de estimulantes dan lugar a niveles del fármaco que aumentan lentamente, son constantes v estables (Figuras 11-33, 11-34A; 11-35, arriba). En estas circunstancias, el patrón de descarga de la DA será teóricamente principalmente tónico, regular, y no a merced de los niveles fluctuantes de DA. Algunas descargas pulsátiles están bien, especialmente cuando está relacionado con el aprendizaje de refuerzo y la saliencia (Figura 11-10). Sin embargo, como se ve en las Figuras 11-15 y 11-16, la estimulación de la DA sigue una curva en forma de U, de manera que un exceso de DA imitará las acciones de la DA en el estrés (Figura 11-14) y, en dosis mucho más altas, imitará el abuso de drogas (Figura 11-36B). Así, la administración pulsátil de fármacos que provoca una liberación inmediata de DA, a diferencia de los preparados de liberación controlada, podría conducir a los efectos placenteros altamente reforzantes del abuso de drogas, especialmente a dosis suficientemente altas y con una administración suficientemente rápida. Por esta razón, el uso de estimulantes de liberación inmediata, especialmente en adolescentes y adultos, se está evitando cada vez más.

Igualmente importante es que los estimulantes de "dosis lenta" mostrados en la Figura 11-33, optimizan el ritmo, la cantidad y el tiempo que un estimulante ocupa no sólo el TDA para su uso terapéutico en el TDAH, sino que también aprovecha la ocupación de dosis lenta del NAT para las acciones terapéuticas en el TDAH. El mejor uso farmacológico de los estimulantes en el TDAH (y la somnolencia) se dirige tanto al NAT como al TDA en lugar de elevar la dosis para obtener predominantemente los efectos sobre el TDA, que en muchos casos no son deseados. La optimización para el TDAH significa no sólo dirigirse al TDA, sino también al NAT, para ocupar una cantidad suficiente de NAT en el córtex prefrontal con un inicio lo suficientemente lento y una duración de la acción lo bastante prolongada para mejorar la señalización tónica de NA allí a través de los receptores α, (véase la discusión en el Capítulo 7 y la Figura 7-33 sobre cómo la inhibición del NAT conduce a una mayor acción de NA). La inhibición del NAT también puede aumentar la señalización tónica de DA tónica en el córtex prefrontal a través de los receptores D1, como se explica en el Capítulo 7 y se ilustra en la Figura 7-33. Esto permite obtener buenos efectos terapéuticos en el TDAH mientras se ocupa cuidadosamente un número menor de misteriosas dianas TDA especialmente en el nucleus accumbens, para no aumentar la señal fásica allí a través de los receptores D2 (Figuras 11-35 y 11-36).

En resumen, parece que los pacientes con TDAH obtienen su mejoría terapéutica mediante estimulantes en base a la rapidez, la cantidad y el tiempo que los estimulantes ocupen el NAT y el TDA. Cuando esto se hace de manera ideal con un inicio lento, niveles sólidos pero subsaturados de bloqueo del transportador, junto con una larga duración de la acción antes de que disminuya y desaparezca, el paciente se beneficia idealmente mejorando los síntomas del TDAH, con horas de alivio y sin euforia (Figuras 11-34 y 11-36).

Tratamiento noradrenérgico del TDAH

Atomoxetina

La atomoxetina (Figura 11-37) es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, o IRN selectivo. A veces también se los llama inhibidores del NAT; los IRN selectivos tienen propiedades antidepresivas bien conocidas (Capítulo 7). En términos de su mecanismo terapéutico en el TDAH, es lo mismo que acabamos de ver para los estimulantes que actúan en los NAT aquí en el Capítulo 11, y como vimos anteriormente para los fármacos utilizados para tratar la depresión en el Capítulo 7, ilustrado en la Figura 7-33. Así, la inhibición del NAT aumenta la DA y NA en el córtex prefrontal

Comparación de las acciones moleculares de atomoxetina y bupropión

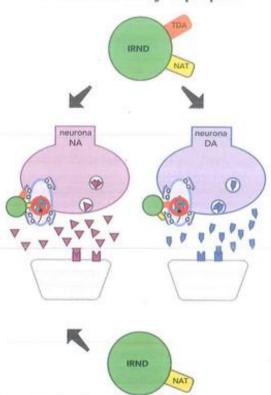


Figura 11-37 Comparación de las acciones moleculares de atomoxetina y bupropión. La atomoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina o IRN, mientras que el bupropión es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina o IRND. Ambos agentes bioquean al NAT en el córtex prefrontal, lo que da lugar a un aumento de noradrenalina y dopamina aquí (ya que los transportadores de NA también transportan dopamina). Los IRND también bloquean los transportadores de dopamina, los cuales no tienen presencia en el córtex prefrontal pero sí en el nucleus accumbens.

(Figuras 11-38). No obstante, ya que solo hay unas cuantas neuronas NA y NAT en el nucleus accumbens, inhibir el NAT no conduce a un aumento ni de NA ni de DA allí (Figura 11-38) y por tanto los inhibidores del NAT no tendrían potencial de refuerzo, abuso o adicción.

El bupropión es un IRN débil y también un inhibidor TDA débil, conocido como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND), tal como fue explicado anteriormente como tratamiento de la depresión en el Capítulo 7 y tal como se ilustra en las Figuras 7-34 a 7-36; véase también la Figura 11-37). Varios antidepresivos tricíclicos (ATC), tales como la desipramina y la nortriptilina, tienen acciones IRN notables. Todos estos agentes con propiedades IRN han sido utilizados en el tratamiento del TDAH con éxito variable, pero solo la atomoxetina se ha investigado bien y se ha aprobado para este uso en niños y adultos.

La acción hipotética de la atomoxetina en pacientes con TDAH con estrés y comorbilidad relacionados presumiblemente con una liberación excesiva y fásica de NA y DA se muestra conceptualmente comparando los estados no tratados en la Figura 11-11 y 11-12 con los cambios que teóricamente se producen tras tratamientos crónicos con atomoxetina en la Figura 11-39. Es decir, el TDAH unido a trastornos que se asocian con estrés crónico y comorbilidades es causado teóricamente por circuitos NA y DA sobreactivados en el córtex prefrontal. provocando un exceso de actividad fásica NA y DA (Figura 11-13). Cuando hay un comienzo lento, de larga duración y una inhibición NAT perpetua en el córtex prefrontal debido a la atomoxetina, esto teóricamente restituye la señalización tónica de D, postsináptica y α, adrenérgica, disminuye las acciones fásicas NA y DA, y desensibiliza los receptores postsinápticos NA v DA. Las posibles consecuencias de esto son una reducción de la sobreactivación crónica del eje HHS, revirtiendo de ese modo potencialmente la atrofia cerebral debida al estrés e incluso induciendo una neurogénesis que podría proteger al cerebro. Estos cambios bioquímicos y moleculares podrían asociarse con la reducción de síntomas de TDAH, disminución de recaídas, y descenso de ansiedad, depresión y abuso de alcohol. A diferencia del uso de los estimulantes, donde las acciones terapéuticas están en función de niveles farmacológicos plasmáticos y ocupaciones momentáneas de NAT/TDA, las acciones de los IRN de larga duración dan 24 horas de alivio sintomático de la misma manera que los ISRS y los IRSN lo dan para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Los IRSN generalmente tienen menor alcance de efectos para reducir los síntomas de TDAH que los estimulantes en ensayos a corto plazo, especialmente en pacientes sin comorbilidad. No obstante, los IRN no son necesariamente inferiores en pacientes con TDAH que no han sido tratados previamente con estimulantes o en pacientes con TDAH que han sido tratados a largo plazo

Atomoxetina en el TDAH con señales prefrontales débiles de NA y DA

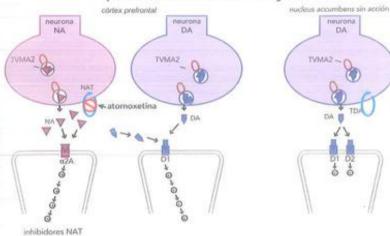


Figura 11-38 Atomoxetina en el TDAH con señales de NA y DA prefrontal débiles. Como bloqueador de la recaptación de noradrenalina, la atomoxetina causa aumento de los niveles de NA y DA en el córtex prefrontal, donde la inactivación de estos dos neurotransmisores se debe ampliamente al NAT (a la izquierda). Al mismo tiempo, la relativa falta de NAT en el nucleus accumbens evita que la atomoxetina aumente los niveles de NA o DA en el área cerebral, reduciendo así el riesgo de abuso (a la derecha). Otros inhibidores del NAT podrían tener los mismos efectos.

atomoxetina, reboxetina, bupropión (IRND), venlafaxina (IRSN), duloxetina (IRSN), desvenlafaxina (IRSN), milnacipran (IRSN), desipramina (ADT), nortriptilina (ADT)

Tratamiento crónico con atomoxetina en el TDAH con señales excesivas de NA y DA prefrontal

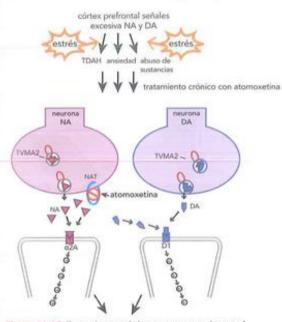


Figura 11-39 Tratamiento crónico con atomoxetina en el TDAH. El estrés combinado con señalización excesiva de NA y DA puede dar lugar a TDAH, ansiedad, o abuso de sustancias. Una forma de reducir la excesiva estimulación puede consistir en desensibilizar los receptores postsinápticos de DA y NA y así permitir que las neuronas vuelvan a una activación tónica normal con el tiempo. Mediante el bloqueo del NAT, la atomoxetina tiene la capacidad de hacerlo. La ramificación más visible de ese tratamiento sería una reducción de la ansiedad, reducción del consumo excesivo de alcohol, y una reducción en recaídas de abuso de sustancias.

(más de 8-11 semanas). Los IRN pueden, en realidad, ser preferibles a los estimulantes en pacientes con comorbilidades complejas, efectos secundarios o falta de respuesta a estimulantes.

Agonistas Alfa2A adrenérgicos

Los receptores noradrenérgicos se explican en el Capítulo 6 y se ilustran de la Figura 6-14 a 6-16. Hay numerosos subtipos de receptores ct-adrenérgicos, desde los autorreceptores presinápticos, generalmente de los subtipos ct_{2A} (Figuras 6-14), hasta los subtipos postsinápticos $\alpha_{_{2A}}, \alpha_{_{2B}}, \alpha_{_{3C}}$ y $\alpha_{_1}$ subtipos $\alpha_{_{1A}}, \alpha_{_{1B}}$ y $\alpha_{_{1D}}$ (Figuras 6-14 a 6-16). Los receptores $\alpha_{_{2A}}$ están ampliamente distribuidos por el SNC, con elevados niveles en el córtex y en el locus coeruleus. Se piensa que estos receptores son los principales mediadores de los efectos de NA en el córtex prefrontal regulando los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad en el TDAH. Los receptores α, están en concentraciones elevadas en el tálamo y podrían ser importantes para mediar las acciones sedantes de NA, mientras que los receptores α, son más abundantes en el estriado. Los receptores α, generalmente tienen acciones opuestas a los receptores α,, con los mecanismos α, predominando cuando la liberación de NA es baja o moderada (es decir, para la atención normal), pero con los mecanismos α, predominando en las sinapsis NA cuando la liberación de NA es elevada (por ej., asociada con estrés y comorbilidad) y contribuyendo a una deficiencia cognitiva. Por tanto, los IRSN primero incrementarán la actividad en los receptores a, postsinápticos para

mejorar el rendimiento cognitivo, pero a dosis elevadas pueden inundar la sinapsis con demasiada NA y provocar sedación, deficiencia cognitiva o ambas. Los pacientes con estas respuestas a IRSN pueden beneficiarse disminuyendo la dosis. Los receptores α_z -adrenérgicos están presentes en altas concentraciones en el córtex prefrontal, pero solo en bajas concentraciones en el nucleus accumbens.

Hay dos agonistas de acción directa para los receptores α, empleados para tratar el TDAH, la guanfacina (Figura 11-40) y la clonidina (Figura La guanfacina es relativamente más selectiva. para receptores ct., (Figura 11-40). Recientemente, la guanfacina ha sido formulada en un producto de liberación controlada, guanfacina ER, que permite su administración una vez al día y menores efectos secundarios por pico de dosis que la guanfacina de liberación inmediata. Solo la versión de liberación controlada de guanfacina está aprobada para el tratamiento del TDAH. La clonidina es un agonista relativamente no selectivo de los receptores o., con acciones sobre receptores α_{y_a} , α_{y_a} y α_{y_c} (Figura 11-41). Además, la clonidina tiene acciones en receptores de la imidazolina, lo que podría ser responsable de algunas de las acciones sedativas e hipotensivas de la clonidina (Figura 11-41). Aunque las acciones de la clonidina en los receptores α, presentan potencial para el tratamiento del TDAH, sus acciones en otros receptores podrían aumentar sus efectos secundarios. La clonidina

está aprobada para el tratamiento de la hipertensión. pero no del TDAH, trastorno conductual, trastorno de oposición desafiante, o síndrome de Tourette, para los que se suele emplear "fuera de ficha". Por el contrario, la guanfacina es un agonista α,, adrenérgico más selectivo (15-60 más para receptores α, que para α, o α_). Además, la guanfacina es 10 veces más débil que la clonidina en su acción sedativa y poder hipotensivo. aunque 25 veces más potente para reforzar la función cortical prefrontal. Así, se puede decir que la guanfacina presenta eficacia terapéutica con un reducido perfil de efectos secundarios en comparación con la clonidina. Los beneficios terapéuticos de la guanfacina están relacionados con los efectos directos del fármaco sobre los receptores postsinápticos en el CPF, que dan lugar al refuerzo de inputs de red y a mejoras conductuales, como se observa en las Figuras 11-42 y 11-43.

¿Quiénes son los mejores candidatos para monoterapia con guanfacina ER? En teoría, los síntomas del TDAH podrían estar causados en algunos pacientes por niveles bajos de NA en el córtex prefrontal, sin deficiencias adicionales en la neurotransmisión DA (Figura 11-43A). Esto podría dar lugar a señales mezcladas que se pierden en el ruido de fondo, lo que, conductualmente, se traduce en hiperactividad, impulsividad e inatención (Figura 11-43A). En este caso, el tratamiento con un agonista α, selectivo daría lugar a un aumento de señal vía estimulación directa de

Guanfacina

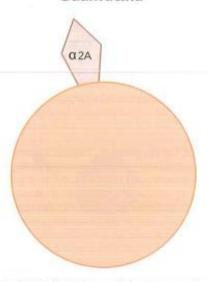


Figura 11-40 Guanfacina. La guanfacina es un agonista selectivo del receptor $\alpha_{2\text{A}}$. En concreto, la guanfacina es entre 15 y 60 veces más selectiva para los receptores $\alpha_{2\text{A}}$ que para los receptores $\alpha_{2\text{A}}$ que $\alpha_{2\text{C}}$.

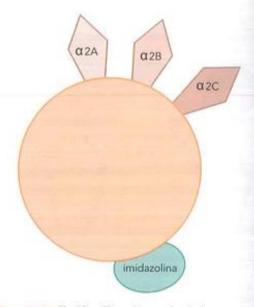


Figura 11-41 Clonidina. El agonista α_2 -adrenérgico no selectivo clonidina se une a receptores α_{2A} , α_{2B} y α_{2C} . Además, la clonidina también se une a receptores de imidazolina, lo que contribuye a sus efectos sedantes e hipotensivos.

Mecanismo de acción de la clonidina y la guanfacina y cómo afecta a los tres receptores Alfa-2

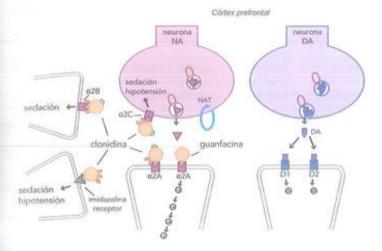
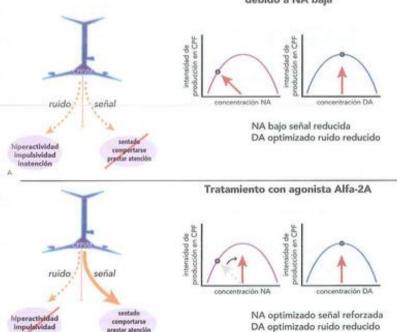


Figura 11-42 Mecanismo de acción de la clonidina y la quanfacina. Los receptores a, adrenérgico están presentes en altas concentraciones en el córtex prefrontal (CPF), pero solo en bajas concentraciones en el nucleus accumbens. Los receptores córtex prefrontal es el receptor a,, y aparentemente media los síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad del TDAH regulando el CPF. Los receptores α₂₈ están principalmente localizados en el tálamo y están relacionados con efectos sedantes. Los receptores a_{sc} se sitúan en el locus coeruleus, siendo escasos en el CPF. Aparte de estar relacionados con efectos hipotensivos, también tienen acciones sedantes. En la TDAH, la clonidina y la guanfacina -al estimular los receptores postsinápticos- pueden aumentar la señalización de NA hasta niveles normales. La falta de acción en los receptores postsináptico de DA es paralela a su falta de potencial de abuso.

Efectos sobre un agonista Alfa-2A en el TDAH

TDAH: hipotéticamente señales bajas debido a NA baja



instención

Figura 11-43 Efectos de un agonista α₂₄ en el TDAH. Los síntomas de TDAH podrían hipotéticamente ser debidos a bajos niveles de NA en el CPF, sin deficiencias adicionales en la neurotransmisión de DA. El resultado de señales mezcladas podría manifestarse como hiperactividad, impulsividad e inatención (A). El tratamiento con un agonista α₂₄ selectivo (B) daría lugar a una señal aumentada vía estimulación directa de receptores postsinápticos, resultando en mayor capacidad de permanecer sentado y concentrado.

receptores postsinápticos y esto se traduciría en que el paciente sería capaz de concentrarse, permanecer sentado y comportarse adecuadamente (Figura 11-43B). Actualmente, no hay forma de identificar a estos pacientes de forma precoz, aparte de la realización de un ensayo empírico de guanfacina ER.

Los pacientes con TDAH y síntomas de oposición pueden ser discutidores, desobedientes, agresivos, y presentar episodios de rabietas (Figuras 11-8 y 11-44A). Estas conductas están hipotéticamente relacionadas con niveles muy bajos de NA y bajos niveles de DA en el córtex prefrontal ventromedial (CPFVM), dando así lugar a una señal muy reducida y a un mayor ruido (Figura 11-44A). Mientras que el tratamiento con un estimulante mejorará la situación reduciendo el ruido, este no resolverá las fuertes deficiencias NA (Figura 11-44B),

mejorando solo parcialmente la conducta. Un estimulante reforzado con un agonista α_{2λ} (Figura 11-44C) hipotéticamente solucionará el problema al optimizar los niveles de NA, reforzando así la señal, en presencia de una producción de DA ya optimizada. Conductualmente, esto puede hacer que el paciente coopere y se comporte adecuadamente. La guanfacina ER ha sido aprobada como agente de refuerzo para pacientes con respuesta inadecuada a estimulantes, y podría ser especialmente útil en pacientes con síntomas de oposición.

Futuros tratamientos para el TDAH

Existen nuevas tecnologías en constante evolución para la administración de fármacos como anfetamina y metilfenidato y se están desarrollando otras, en

Cómo tratar el TDAH y síntomas de oposición TDAH y síntomas de oposición: hipotéticamente señales muy bajas en CPFVM discutidos NA muy baja señal muy reducida deschadiente DA baja ruido aumentado agresivo Tratamiento: estimulantes discutidor NA aún baja señal aún reducida desobediente DA optimizada ruido reducido agresivo Tratamiento: refuerzo de estimulante con agonista Alfa-2A ruido rabletas se comporta discutidor NA optimizada señal aumentada optimizada coopera deschediente agresivo DA optimizada ruido reducido

Figura 11-44 Cómo tratar el TDAH y sintomas de oposición. Los pacientes con TDAH suelen ser discutidores. desobedientes y agresivos y presentan síntomas de oposición. Estas conductas podrían ser teóricamente debidas a bajos niveles de DA y niveles muy bajos de NA en el CPFVM en algunos pacientes, dando así lugar a una señal muy reducida y aumento del ruido (A). Mientras que el tratamiento con un estimulante puede reducir el ruido, no resolverá las fuertes deficiencias de NA (B) y, por tanto, solo mejorará parcialmente la conducta. El refuerzo de un estimulante con un agonista a (C) podría optimizar los niveles de NÃ, reforzando la señal, en presencia de una producción ya optimizada de DA.

Viloxazina ER

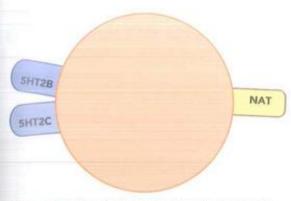


Figura 11-45 Viloxazina ER. La viloxazina es un inhibidor del transportador de noradrenalina (NAT) y también tiene acciones en los receptores de serotonina 28 (SHT_{2p}) y 5HT_{2c}. Hay una formulación de liberación controlada en fase de desarrollo clínico para el TDAH.

parte porque permiten personalizar la duración de la acción terapéutica deseada, y en parte porque son patentables y comercializables. Un aspecto nuevo de las formulaciones de liberación controlada es la posibilidad de hacerlas en una matriz que resista los intentos de pulverización para inhalar, esnifar, fumar o invectar.

Un IRN selectivo llamado viloxazina (Figura 11-45) que se comercializó en el extranjero para el tratamiento de la depresión, pero que nunca se comercializó en EE.UU., se ha reutilizado en una formulación de liberación controlada para su uso en el TDAH, que se encuentra en la última fase de desarrollo clínico. El inhibidor del TDA mazindol, aprobado en su día para la supresión del apetito, está en fase de pruebas, al igual que un triple inhibidor de la recaptación (5HT- NA-DA), centanafadina.

-

RESUMEN

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tiene síntomas nucleares de inatención, impulsividad e hiperactividad relacionados teóricamente con circuitos neuronales disfuncionales específicos en el córtex prefrontal. El TDAH puede también ser conceptualizado como un trastorno de desregulación de noradrenalina (NA) y dopamina (DA) en el córtex prefrontal, incluyendo algunos pacientes con NA y DA deficiente y otros con NA y DA excesiva. Los tratamientos teóricamente devuelven a los pacientes a estados normales de procesamiento de la información en los circuitos cerebrales prefrontales. Existen diferencias importantes entre niños y adultos con TDAH, y existen consideraciones especiales sobre como tratar estas dos poblaciones. Los mecanismos de acción, tanto farmacodinámicos como farmacocinéticos, de los tratamientos estimulantes para el TDAH quedan explicados en detalle. El objetivo es amplificar las acciones noradrenérgicas y dopaminérgicas tónicas y no las fásicas en el TDAH, controlando la tasa de liberación de los estimulantes, el grado de ocupación de los transportadores y la duración de la ocupación de los transportadores por los estimulantes. Queda explicado el mecanismo de acción teórico de los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina como la atomoxetina y sus posibles ventajas en adultos con estrés crónico y comorbilidades asociadas. También quedan presentadas las acciones de los agonistas ct,, adrenérgicos.

Demencia: causas, tratamientos sintomáticos y la red de neurotransmisión de acetilcolina

Demencia: Diagnóstico y causas 487 ¿Qué es la demencia? 487 ¿Qué es el deterioro cognitivo leve (DCL)? 487 Cuatro causas principales de la demencia 488 Búsqueda de terapias modificadoras de la enfermedad dirigidas a BA en la enfermedad de Alzheimer 496 La hipótesis de la cascada amiloide 496 Estado actual de la hipótesis de la cascada amiloide y los tratamientos dirigidos a BA 499 Diagnosticar la enfermedad de Alzheimer antes de que sea demasiado tarde 499 Primera etapa presintomática 499 DCL en la segunda etapa 500 Demencia en la tercera etapa 502 Visión general de los tratamientos sintomáticos de la demencia 503 La acetilcolina como objetivo del tratamiento sintomático de la memoria y la cognición en la enfermedad de Alzheimer 505 Acetilcolina: Síntesis, metabolismo, receptores Tratamiento sintomático de la memoria y la cognición en la enfermedad de Alzheimer mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa 509 Actuación sobre el glutamato para el tratamiento sintomático de la memoria y la cognición en la enfermedad de Alzheimer 515

Memantina 516 Actuación sobre los síntomas conductuales de la demencia 521 Definición de la agitación y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer 521 Tratamiento farmacológico de la psicosis y la agitación en la demencia 523 Actuación sobre la serotonina para el tratamiento sintomático de la psicosis relacionada con la demencia 524 Redes neuronales de la agitación en la enfermedad de Alzheimer 528 Actuación sobre los neurotransmisores multimodales (noradrenalina, serotonina y dopamina) para el tratamiento sintomático de la agitación en la enfermedad de Alzheimer 530 Actuación sobre el glutamato para el tratamiento sintomático de la agitación en la enfermedad de Alzheimer 533 Tratamiento de la depresión en la demencia 534 Afecto pseudobulbar (risa y llanto patológicos) 535 Otros tratamientos para los síntomas conductuales de la demencia 537 Resumen 537

Este capítulo ofrece una breve presentación de las diversas causas de las demencias y sus patologías, incluyendo los criterios de diagnóstico más recientes y la integración emergente de biomarcadores en la práctica clínica para la enfermedad de Alzheimer. La descripción clínica completa y los criterios formales para el diagnóstico de los numerosos trastornos conocidos como demencias deberían obtenerse mediante la consulta de los textos de referencia habituales. Aquí nos centraremos en cómo los diversos mecanismos patológicos de las diferentes demencias alteran los circuitos cerebrales y sus neurotransmisores. También mostraremos cómo la alteración de estos circuitos cerebrales está vinculada a diversos síntomas de la demencia, y cómo los fármacos dirigidos a estos circuitos cerebrales y sus neurotransmisores conducen a una mejora sintomática, haciendo hincapié en la memoria, la psicosis y la agitación. El objetivo de este Capítulo es familiarizar al lector con las ideas sobre los aspectos

clínicos y biológicos de la demencia y su tratamiento actual con varios fármacos aprobados, así como con nuevos agentes en el horizonte.

Aunque se han desvanecido las esperanzas de desarrollar pronto tratamientos modificadores de la enfermedad que puedan ralentizar, detener o revertir los procesos patológicos subyacentes a la demencia, algunos tratamientos nuevos mejoran los síntomas conductuales de la demencia, como la psicosis y la agitación, que se están volviendo más problemáticos a medida que el número de pacientes con demencia se dispara. Por lo tanto, aquí se hace hincapié en las bases biológicas de los síntomas de la demencia y de su alivio mediante agentes psicofarmacológicos, así como en el mecanismo de acción de los fármacos que tratan estos síntomas. Para obtener detalles sobre las dosis, los efectos secundarios, las interacciones de los fármacos y otras cuestiones relevantes para la prescripción de estos fármacos en la práctica clínica, el lector debe consultar los manuales

farmacológicos de referencia, como Psicofarmacologia Esencial de Stahl: Guía del Prescriptor.

DEMENCIA: DIAGNÓSTICO Y CAUSAS

¿Qué es la demencia?

El término "demencia" describe síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos lo suficientemente graves como para interferir con la capacidad de realizar las actividades habituales, causando un deterioro definitivo de los niveles de funcionamiento anteriores (Tabla 12-1). Estos síntomas incluyen disfunción cognitiva, pérdida de memoria, deterioro del razonamiento, deterioro visual y espacial, problemas de lenguaje y comunicación, y síntomas conductuales como la psicosis y la agitación (Tabla 12-1).

¿Qué es el deterioro cognitivo leve (DCL)?

El deterioro cognitivo leve (DCL) se confunde a menudo con la demencia y a menudo es un precursor de la misma, pero el DCL en sí mismo no es una demencia (Figura 12-1 y Tabla 12-2). En cambio, el DCL sólo representa un deterioro cognitivo leve que no afecta (todavía) de forma

significativa a la capacidad de llevar a cabo las actividades de la vida diaria. No todos los pacientes con DCL llegan a desarrollar demencia. De hecho, hay un gran debate sobre lo que es el DCL frente al "envejecimiento

Tabla 12-1 Diagnóstico de demencia por todas las causas

Demencia por todas las causas

- Síntomas cognitivos/neuropsiquiátricos que interfieren con la capacidad de realizar las actividades habituales
- Disminución de los niveles previos de funcionamiento.
- No atribuible a delirio o a un trastomo psiquiátrico.
- Deterioro cognitivo diagnosticado mediante pruebas neuropsicológicas o el informante del paciente
- El deterioro cognitivo implica dos de los siguientes:
- Deterioro de la capacidad de adquisición/ retención de información nueva
- Deterioro del razonamiento.
- Deterioro visuoespacial
- Cambios en la personalidad o el comportamiento

Deterioro cognitivo leve



15-20% de personas de más de 65 años tiene DCL

Figura 12-1 Deterioro cognitivo leve (DCL). Muchos adultos mayores tienen quejas subjetivas de memoria. Un subconjunto de esos adultos tiene un deterioro cognitivo leve (DCL), que denota la presencia de un declive cognitivo moderado que no afecta significativamente a la capacidad de realizar actividades de la vida diaria y no alcanza el umbral de la demencia. Aunque el DCL es evidente en las primeras fases prodrómicas de la enfermedad de Alzheimer (EA), no todos los pacientes con DCL desarrollarán la EA. De hecho, muchos individuos con deterioro cognitivo pueden tener un trastorno psiquiátrico (por ejemplo, depresión) o un trastorno del sueño. En un plazo de 3 años, aproximadamente el 35% de los individuos con DCL desarrollan EA.









35% de personas

12

normal". Esperamos que el estudio de biomarcadores y la neuroimagen sea capaz de determinarlo en el futuro. Desde una perspectiva puramente clínica, más de la mitad de los residentes ancianos integrados en la comunidad tienen cuatro quejas comunes principales relativas a la memoria; concretamente, en comparación con su funcionamiento de 5-10 años atrás, experimentan una reducción de su capacidad para: 1) recordar nombres; 2) encontrar la palabra correcta: 3) recordar dónde están determinados objetos; y 4) para concentrarse. Cuando esos problemas ocurren en ausencia de una demencia declarada, o de depresión, trastorno de ansiedad, trastorno de sueño/vigilia, trastorno de dolor, o TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad) se la denomina DCL. Algunos expertos reservan el término DCL sólo para aquellos en las primeras fases de la EA ("EA predemencia", "DCL de la EA," o "EA prodrómica"), pero en este momento no es posible determinar qué personas con DCL están destinadas a evolucionar hacia la EA y los que no. Por lo tanto, DCL tiende a utilizarse como un término general que engloba todas las causas de problemas subjetivos de memoria. Con los biomarcadores, se está intentando hacer la distinción entre individuos con envejecimiento normal, con condiciones reversibles, y aquellos con DCL destinados a progresar a la fase de demencia de la enfermedad de Alzheimer, Sobre la base clínica aislada y sin biomarcadores, los estudios muestran que entre el 6% y el 15% de pacientes con DCL pasan a diagnóstico de demencia cada año; tras cinco años, en torno a la mitad cumplen los criterios de demencia; tras 10 años o autopsia, hasta el 80% demuestra tener Alzheimer. Por lo tanto, el DCL no siempre es pródromo de demencia.

aunque a menudo lo es. Las causas reversibles y tratables del DCL deben ser investigadas enérgicamente, diagnosticadas adecuadamente y tratadas siempre que sea posible.

Las cuatro causas principales de la demencia

Más de 35 millones de personas en todo el mundo tienen alguna forma de demencia y este número está creciendo rápidamente. Hay numerosas causas de demencia con muchos orígenes patológicos, pero todas ellas tienen características clínicas (Tabla 12-2) y resultados de neuroimagen (Tabla 12-3) a la vez solapados y distintivos. Las cuatro causas principales son la EA, la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal (DFT) (Tabla 12-2 y Tabla 12-3).

Enfermedad de Alzheimer (EA)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más común de demencia y posiblemente el trastorno más devastador relacionado con la edad con profundas consecuencias para los pacientes, los familiares, los cuidadores y la economía. Se calcula que 5,4 millones de estadounidenses padecen actualmente EA y, a falta de tratamiento modificador de la enfermedad, los casos se duplicarán hasta alcanzar los 14 millones en 2050. Los tres referentes patológicos de la EA que se observan en el cerebro en la autopsia son: (1) β-amiloide (βA), agregado en placas; (2) ovillos neurofibrilares compuestos por la proteína tau hiperfosforilada; y (3) pérdida sustancial de células neuronales (Figura 12-2). La pérdida de neuronas suele ser tan profunda que puede verse a simple vista en el examen postmortem del cerebro (Figura 12-3).

Tabla 12-2 Diagnóstico diferencial: presentación clínica

Deterioro cognitivo leve (DCL)	Enfermedad de Alzheimer (EA)	Demencia vascular	Demencia con cuerpos de Lewy	Demencia frontotemporal (DFT)
Reducción de la velocidad de procesamiento mental y los tiempos de reacción en la elección Olvido benigno, leve, inconsistente y no asociado con el deterioro funcional	Pèrdida de memoria a corto plazo Deterioro de la función ejecutiva Dificultad en las actividades de la vida diaria Desorientación temporal y espacial Deficiencias en el lenguaje, cambios en la personalidad	Problemas de abstracción, flexibilidad mental, velocidad de procesamiento, y memoria de trabajo La memoria verbal está mejor conservada Deterioro cognitivo más lento La demencia se produce en los primeros meses de la apoplejía	Alucinaciones visuales Parkinsonismo espontáneo Fluctuaciones cognitivas Peor deterioro visuoespacial, atención y función ejecutiva El deterioro de la memoria no es tan grave Presentación más temprana de psicosis y cambios de personalidad Alteraciones del sueño REM	Cambios progresivos de comportamiento y personalidad que perjudican la conducta social (apatía, desinhibición, etc.) Deterioro del lenguaje Memoria episódica posiblemente preservada

Tabla 12-3 Diagnóstico diferencial: imagen neuronal

	Enfermedad de Alzheimer (EA)	Demencia vascular	Demencia con cuerpos de Lewy	Demencia frontotemporal (DFT)
IRM	Atrofia del lóbulo temporal medial	Atrofia del lóbulo temporal medial; anomalías de la materia blanca	Atrofia del lóbulo medial temporal	Atrofia del lóbulo medial temporal
FDG PET	Corteza temporal parietal	Redes frontales subcorticales	Corteza parieto-occipital y corteza temporo-parietal	Corteza frontotemporal

Patología de la enfermedad de Alzheimer

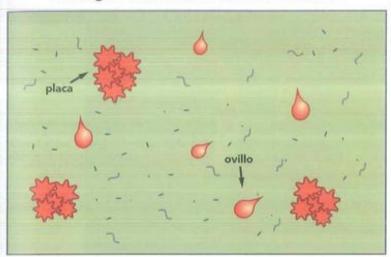


Figura 12-2 Patología de la enfermedad de Alzheimer. Dos de los principales rasgos patológicos observados en el cerebro de la enfermedad de Alzheimer son las placas compuestas de βA y los ovillos neurofibrilares compuestos de proteína tau hiperfosforilada.

Patología de la enfermedad de Alzheimer: muerte neuronal

Cerebro sano

Cerebro EA





Figura 12-3 Patología de la enfermedad de Alzheimer: muerte neuronal. La tercera característica patológica principal que se observa en el cerebro de la enfermedad de Alzheimer (EA) en la autopsia es la pérdida de células neuronales; a menudo es tan profunda que puede verse a simple vista en el examen postmortem. La pérdida de neuronas se produce en las regiones limbicas y corticales y afecta profundamente a las neuronas colinérgicas, aunque también se ven afectados otros sistemas de neurotransmisión.

FDG PET

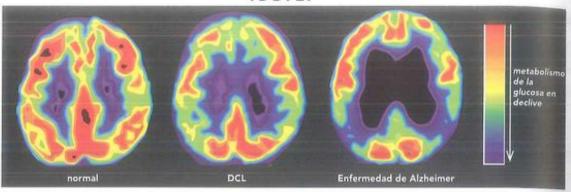
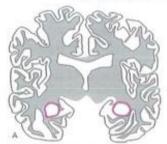
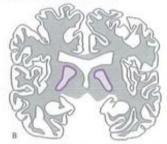


Figura 12-4 FDG PET. En cerebros vivos, la pérdida neuronal en la enfermedad de Alzheimer puede detectarse mediante la tomografía por emisión de positrones con ¹⁶F-2-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG PET), que mide el metabolismo de la glucosa en el cerebro. En el cerebro normal, el metabolismo de la glucosa es sólido. En el deterioro cognitivo leve (DCL), las reducciones del metabolismo de la glucosa son evidentes en regiones cerebrales más posteriores, como el córtex temporoparietal. En la enfermedad de Alzheimer (EA), el hipometabolismo de la glucosa en las regiones posteriores se hace aún más evidente. Se cree que las anomalias de la PET FDG observadas en pacientes con EA reflejan una neurodegeneración acumulada. Los resultados de la PET FDG pueden ser informativos pero no diagnósticos de EA.

Imagen por resonancia magnética



atrofia del hipocampo



agrandamiento de los ventrículos

Figura 12-5 Imagen por resonancia magnética. En los cerebros vivos, la pérdida neuronal en la enfermedad de Alzheimer (EA) se puede detectar mediante imagen de resonancia magnética (IRM), sobre todo en los lóbulos temporales medios; los cambios observados incluyen la atrofia del hipocampo (A), el agrandamiento de los ventrículos (B) y la pérdida de espesor cortical (C). Los resultados de la IRM pueden ser informativos, pero no son diagnósticos de EA.



pérdida de espesor cortical

La pérdida neuronal en la EA puede detectarse en pacientes vivos midiendo la utilización de glucosa en el cerebro con una tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG PET) (Figura 12-4). Los cerebros de los controles normales y sanos muestran un sólido metabolismo de la glucosa en todo el cerebro, pero en el deterioro cognitivo leve (DCL) puede haber una reducción en el metabolismo cerebral de la glucosa en regiones cerebrales más posteriores, como el córtex temporal parietal (Figura 12-4).

A medida que la enfermedad progresa hacia la EA completa, el hipometabolismo cerebral de la glucosa en las zonas posteriores se hace cada vez más evidente en la PET FDG (Figura 12-4). Se cree que el empeoramiento del metabolismo de la glucosa con la progresión de

la EA refleja la acumulación de neurodegeneración, especialmente en áreas cerebrales clave, como la corteza temporoparietal.

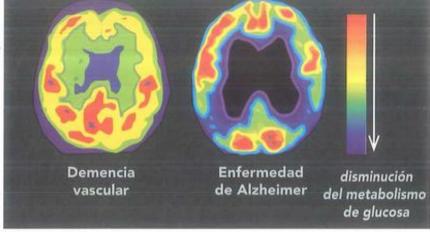
La imagen por resonancia magnética (IRM) también puede detectar la pérdida de neuronas en pacientes vivos con EA, especialmente en los lóbulos temporales mediales (Figura 12-5). Incluso los pacientes con EA leve pueden tener una pérdida del 20-30% del volumen de la corteza entorrinal, 15-25% de pérdida de volumen del hipocampo, así como agrandamiento ventricular (Figura 12-5). Para cuando un paciente empieza a mostrar incluso signos leves de demencia debida a la EA, el daño cerebral puede ser ya extenso e irreversible.

Demencia vascular

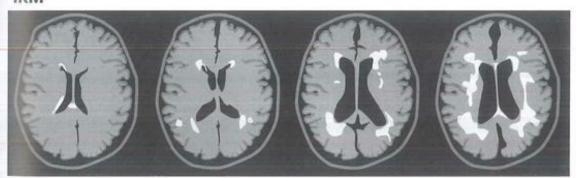
La demencia vascular es la segunda forma más común de demencia y representa alrededor del 20% de los casos de demencia (Figura 12-6). La demencia vascular

Demencia vascular

FDG PET



IRM



Aumento de la gravedad de las hiperintensidades de la materia blanca en la demencia vascular

Figura 12-6 Demencia vascular. La demencia vascular es una manifestación neurológica de la enfermedad cardiovascular, con una disminución de flujo sanguíneo cerebral atribuible a múltiples patologías que incluyen ateroesclerosis, arteriosclerosis, infartos, cambios en la sustancia blanca y microsangrados, así como la deposición de βA en los vasos sanguíneos cerebrales. La demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer (EA) suelen superponerse. En la demencia vascular "pura", el patrón de hipoperfusión en la PET con FDG es diferente al de la EA, con hipometabolismo en las áreas sensoriomotoras y subcorticales y una relativa preservación de la corteza de asociación. En la IRM, los pacientes con demencia vascular muestran una mayor gravedad de las hiperintensidades de la sustancia blanca.

Comorbilidad enfermedad de Alzheimer/demencia vascular

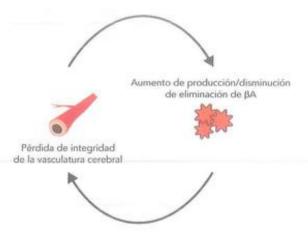


Figura 12-7 Comorbilidad enfermedad de Alzheimer/demencia vascular. Una gran parte de los individuos con enfermedad de Alzheimer tienen una patologia de demencia vascular comórbida. Se supone que esto ocurre debido a una relación dinâmica entre el metabolismo del βΑ y la integridad de la vasculatura cerebral. Es decir, el depósito de βΑ en los vasos sanguineos cerebrales aumenta hipotéticamente el riesgo de demencia vascular; a la inversa, la pérdida de integridad y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumenta hipotéticamente la producción o disminuye la eliminación de βΑ.

es esencialmente una manifestación neurológica de la enfermedad cardiovascular, con una disminución del flujo sanguíneo cerebral atribuible a aterosclerosis, infartos, cambios en la sustancia blanca y microhemorragias, así como la deposición de βA en los vasos sanguíneos cerebrales (Figura 12-6). De hecho, aproximadamente el 30% de los ancianos que sufren un ictus experimentan deterioro cognitivo y/o demencia. Muchos de los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular periférica (por ejemplo, la hipertensión, el tabaquismo, las cardiopatías, el colesterol alto o la diabetes) también están relacionados con la demencia vascular.

La demencia vascular y la EA se solapan con frecuencia. Los casos de demencia vascular relativamente "pura" muestran un patrón de hipoperfusión diferente (disminución del flujo sanguíneo) en PET FDG que la EA (Figura 12-6). En la demencia vascular FDG PET indica hipometabolismo en áreas sensoriomotoras y subcorticales, con una relativa preservación de la corteza de asociación, mientras que, como se ha mencionado anteriormente, en la EA, la FDG PET muestra una reducción del metabolismo cerebral de la glucosa en regiones cerebrales más posteriores, como la corteza temporal parietal (Figuras 12-4 y 12-6).

Sin embargo, una gran parte de los individuos con EA también tiene alguna patología de demencia vascular comórbida, y esta superposición puede ocurrir en parte debido a una relación dinámica entre el metabolismo del βA y la integridad de la vasculatura cerebral (Figura 12-7). Es decir, la deposición de βA en vasos sanguíneos cerebrales aumenta hipotéticamente el riesgo de demencia vascular y, a la inversa, la pérdida de integridad y el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumenta hipotéticamente la producción o reduce la eliminación de βA del cerebro (Figura 12-7).

Cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy

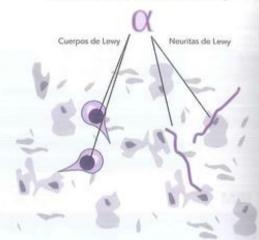


Figura 12-8 Cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy. La patología tanto de la demencia con cuerpos de Lewy como de la demencia en la enfermedad de Parkinson (EP) incluye la acumulación anormal de una proteína llamada α-sinucleína. Estos agregados forman cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy, que son observables en la tinción histológica. Además de la α-sinucleína, los cuerpos y neuritas de Lewy pueden contener también otras proteínas, como neurofilamentos, parkina y ubiquitina.

Demencias con cuerpos de Lewy

La demencia con cuerpos de Lewy y la demencia en la enfermedad de Parkinson se conocen colectivamente como demencias con cuerpos de Lewy, y representan alrededor del 10-15% de todos los casos de demencia. Sin embargo se estima que sólo un 20% de los pacientes con DCL tienen DCL "pura" ya que aproximadamente el 80% de los pacientes con DCL presenta también características patológicas de otras demencias, especialmente la de EA.

Presencia de demencia

CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

- · Atención y concentración fluctuantes
- · Alucinaciones visuales recurrentes bien formadas
- Características clínicas indicativas de Parkinsonismo espontáneo

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INDICADORAS

- Trastorno de la conducta del sueño de movimientos oculares rápidos (REM)
- Sensibilidad neuroléptica grave
- Características clínicas indicativas de baja captación de transportadores de dopamina en los ganglios basales en SPECT o PET

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE RESPALDO

- Caídas repetidas
- Pérdida transitoria de la conciencia
- Alucinaciones en otras modalidades sensoriales
- · Disfunción autonómica grave
- Depresión
- Delirios
- Síncope

FACTORES QUE HACEN MENOS PROBABLE EL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

- Presencia de enfermedad cerebrovascular
- Presencia de cualquier otra enfermedad física o trastorno cerebral que pueda explicar en parte o en su totalidad el cuadro clínico
- El parkinsonismo aparece por primera vez en una fase de demencia grave

La demencia con cuerpos de Lewy y la DEP (demencia en la enfermedad de Parkinson) comparten vínculos patológicos con la acumulación anormal de una proteína llamada α-sinucleína, y por ello ambas se denominan también "sinucleinopatías". En la demencia con cuerpos de Lewy, por razones desconocidas, las proteínas α-sinucleína se agregan formando oligómeros, convirtiéndose finalmente en "cuerpos de Lewy" y neuritas de Lewy, a medida que las neuronas degeneran (Figura 12-8).

Los criterios de diagnóstico para una probable demencia con cuerpos de Lewy y para una posible demencia con cuerpos de Lewy se indican en la Tabla 12-4. En cuanto a la demencia con cuerpos de Lewy, la mayoría (~80%) de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) desarrollarán una disfunción cognitiva por una u otra causa a medida que la enfermedad progrese, siendo el tiempo medio desde el diagnóstico de EP hasta la aparición de la demencia de 10 años. La EP se asocia con un aumento de la morbilidad y la muerte que se produce en última instancia, en promedio, 4 años después del inicio de la EP. Al igual que en la EA, el precursor de la demencia en la EP suele ser el DCL. Los síntomas de la EP incluyen alteraciones de la memoria (incluyendo reconocimiento), disfunción ejecutiva, déficits de atención y alteración de la percepción visual. La base patológica de la DEP se supone que es la degeneración y atrofia neuronal que se produce en el tálamo, el núcleo caudado y el hipocampo, ya que en ellos se acumulan cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy (Figura 12-9). La patología de los cuerpos de Lewy también se encuentra a menudo en áreas neocorticales; sin embargo, la gravedad de

Demencia en la enfermedad de Parkinson

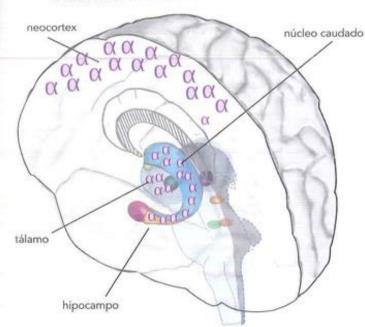


Figura 12-9 Demencia en la enfermedad de Parkinson. La base patológica de la enfermedad de Parkinson (EP) es la degeneración y atrofia neuronal que se produce en el tálamo, el núcleo caudado y el hipocampo. La patología de los cuerpos de Lewy también se encuentra a menudo en áreas neocorticales; sin embargo, la gravedad de la demencia en la enfermedad de Parkinson se correlaciona con la gravedad de la patología de α-sinucleína (así como de amiloide y tau) en las regiones límbicas.

12

la patología relacionada con la α-sinucleína (así como del amiloide y la tau) en las regiones límbicas se correlaciona con la gravedad de la demencia en la DEP. Existe un gran debate sobre si la demencia con cuerpos de Lewy y la DEP son en realidad la misma enfermedad con una expresión clínica y una progresión ligeramente diferentes, o si son dos enfermedades distintas (Figura 12-10). Ciertamente, la DEP y la demencia con cuerpos de Lewy comparten muchas características fisiopatológicas y clínicas, y el diagnóstico diferencial entre DEP y demencia con cuerpos de Lewy se basa principalmente en el momento en que aparecen síntomas motores frente a la aparición de la demencia. Es decir, si los síntomas motores preceden a la demencia en I año o más, el diagnóstico es de DEP; sin embargo, si la demencia ocurre al mismo tiempo o precede a la aparición del parkinsonismo, el diagnóstico es demencia con cuerpos de Lewy. Muchos argumentan que esta "regla de 1 año" es arbitraria y ofrece poca orientación en cuanto al tratamiento.

Aunque la EA y la EP se han considerado históricamente como dos entidades distintas, cada vez se reconoce más el solapamiento entre ambos trastornos. Hasta el 70% de los pacientes con EA acaban mostrando síntomas extrapiramidales y parkinsonianos, y los cuerpos de Lewy se observan en aproximadamente el 30% de los pacientes con EA. Asimismo, en torno al 50% de los pacientes con EP desarrollan demencia y a menudo presentan patología

Demencia con cuerpos de Lewy vs. demencia en la enfermedad de Parkinson



Figura 12-10 Demencia con cuerpos de Lewy versus demencia en la enfermedad de Parkinson. La demencia con cuerpos de Lewy y la demencia en la enfermedad de Parkinson (DEP) comparten muchas características fisiopatológicas y clínicas. El diagnóstico diferencial se basa principalmente en la aparición de los sintomas motores frente a la aparición de la demencia. Si los sintomas motores preceden a la demencia en 1 año o más, el diagnóstico es DEP. Si la demencia se produce al mismo tiempo o precede a la aparición del parkinsonismo, el diagnóstico es demencia con cuerpos de Lewy. Muchos argumentan que esta "regla de 1 año es arbitraria y ofrece poca orientación para el tratamiento.

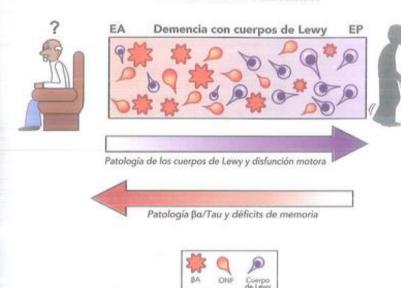
de tipo Alzheimer. La demencia con cuerpos de Lewy comparte muchas características neuropsiquiátricas con la EA, así como muchas características motoras (aunque a menudo menos grave) con la EP. Debido a este solapamiento en la patología y presentación clínica, algunos proponen ahora que la EA y la EP pueden situarse en los extremos opuestos de un espectro, y que la demencia con cuerpos de Lewy se sitúa en algún lugar entre la EA y la EP (Figura 12-11). Se ha propuesto que la presentación clínica neuropsiquiátrica y física de un individuo puede ser el resultado de la combinación de proteínas patológicas presentes en el cerebro así como de las regiones cerebrales. concretas más afectadas (es decir más o menos patología de EA y más o menos patología de EP combinada con una abundancia cortical versus subcortical de patología determina en qué lugar del espectro se encuentran).

Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) es tan común como la demencia con cuerpos de Lewy, con una prevalencia mundial del 3 al 26% en personas mayores de 65 años y una edad media de inicio de 50-65 años. La DFT (Figura 12-12) se divide en cuatro subtipos: una variante conductual (bvDFT) (Tabla 12-5), y tres variantes de afasia primaria progresiva (Figura 12-12). La variante conductual, bvDFT, el más común de los subtipos de DFT, suele presentarse con cambios graduales y progresivos de la personalidad (como la desinhibición, apatía y pérdida de simpatía y empatía), hiperoralidad, comportamientos insistentes o compulsivos y, finalmente, déficits cognitivos con una limitación general de las capacidades visuoespaciales. Los pacientes con trastorno bvDFT a menudo no son conscientes de sus comportamientos inadecuados, y al contrario que los pacientes con EA, no tienen una rápida pérdida de memoria y pueden hacer bastante bien las tareas de memoria si se les proporcionan pistas. Patológicamente, el bvDFT se caracteriza por la atrofia de la corteza frontal y temporal anterior, en particular el córtex prefrontal, ínsula, estriado y tálamo, y el hemisferio no dominante resulta típicamente más afectado. El diagnóstico de la DFT puede ser algo complejo, ya que la presentación clínica y la patología a menudo se solapan con las de otras demencias, y muchos pacientes presentan rasgos parkinsonianos. La DFT puede diferenciarse a menudo de la EA por la ausencia de biomarcadores de la EA.

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) es un término general que describe un grupo de trastornos diferentes con diferentes presentaciones clínicas, genética y fisiopatología. Ya hemos mencionado que la agregación de tau fosforilada en ovillos neurofibrilares es una característica distintiva de la EA (Figura 12-2). Las mutaciones en el gen que codifica la proteína tau (proteína tau asociada a los microtúbulos; MAPT) no se asocia con la EA, sino con varias formas de DLFT que pueden presentar agregación y progresión de la patología tau (Figura 12-13).

Hipótesis del espectro de la enfermedad de Parkinson-Alzheimer



Ovillo neurofibrilar

Figura 12-11 Hipótesis del espectro de la enfermedad de Parkinson-Alzheimer, Existen solapamientos clínicos y patológicos entre la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Alzheimer (EA), Hasta el 70% de los pacientes con EA acaban mostrando síntomas extrapiramidales y parkinsonianos, y se observan cuerpos de Lewy en aproximadamente el 30% de los pacientes con EA. Asimismo, aproximadamente la mitad de los pacientes con EP desarrollan demencia y suelen tener una patología de tipo Alzheimer. La demencia con cuerpos de Lewy comparte muchas características neuropsiquiátricas con la EA, así como muchas características motoras (aunque a menudo menos graves) con la EP. Debido a este solapamiento en la patología y la presentación clínica, algunos proponen que la EA y la EP pueden estar en los extremos de un espectro, y que la demencia con cuerpos de Lewy se encuentra en algún lugar entre la EA y la EP. Se ha propuesto que la presentación clínica de un individuo puede ser el resultado de la combinación única de proteínas patológicas presentes en el cerebro, así como de las regiones cerebrales más afectadas.

Demencia frontotemporal

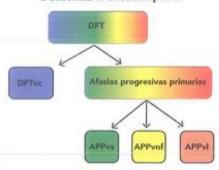


Figura 12-12 Demencia frontotemporal. La demencia frontotemporal (DFT) se divide en cuatro subtipos: la variante conductual (DFTvc) y tres afasias primarias progresivas (afasia primaria progresiva variante semántica [APPvs], la afasia primaria progresiva variante no fluida [APPvnf] y la variante afasia primaria progresiva logopénica [APPvl]]; la DFTvc es el subtipo más común. El diagnóstico de la DFT puede ser algo complejo, ya que la presentación clínica y la patología a menudo se solapan con las de otras demencias. La DFT puede diferenciarse a menudo de la enflermedad de Alzheimer (EA) por la ausencia de biomarcadores de EA.

Demencia mixta

Como se puede ver en nuestra exposición hasta aquí, muchos individuos presentan las características clínicas, de neuroimagen y características patológicas de más de una demencia (es decir, "demencia mixta"), lo que hace que la distinción entre las distintas causas de demencia sea muy difícil en la práctica clínica (Figura

Tabla 12-5 Demencia frontotemporal, variante conductual (DFTvc)

Presentación clínica

Cambios progresivos de la personalidad:

- desinhibición
- apatía
- · pérdida de simpatía/empatía

Hiperoralidad

Conductas insistentes/compulsivas

Déficits cognitivos

La memoria dirigida y las capacidades visuoespaciales no se ven afectadas

Presentación patológica

Atrofia en

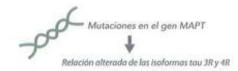
- córtex prefrontal
- insula
- cingulado anterior
- · estriado
- tálamo

Hemisferio no dominante más afectado

12-14). Los análisis postmortem de hecho, revelan que la mayoría de los pacientes con demencia presentan una patología mixta, que comprende varias combinaciones de agregados proteicos anormales y cambios vasculares (Figura 12-14).

Por si cada demencia no fuera lo suficientemente complicada, las combinaciones de demencia en un solo individuo complican el diagnóstico y, a la larga, complican el tratamiento. Por ejemplo, en un estudio de adultos que viven en la comunidad, el 56% de los pacientes con demencia fueron diagnosticados con múltiples patologías subyacentes (EA en combinación con

Proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT)



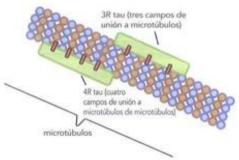


Figura 12-13 Proteína tau asociada a microtúbulos. Las mutaciones en el gen que codifica la proteína tau (proteína tau asociada a microtúbulos; MAPT) están relacionadas con varias formas de degeneración lobular frontotemporal. Normalmente, estas mutaciones cambian la proporción de las isoformas 3R y 4R de tau, lo que conduce a una acumulación de tau patológica.

Ninguna patología

LBD, lesiones cerebrovasculares o ambas). Tras ajustar edad, se consideró que los individuos con múltiples diagnósticos tenían casi tres veces más probabilidades de desarrollar demencia que aquellos con una sola patología subyacente. En otro estudio, entre el 59 y el 68% de los pacientes con neuropatología de EA también presentaban una patología de cuerpos de Lewy o una lesión cerebral vascular. El diagnóstico diferencial de las distintas demencias en vida será más importante cuando se disponga de tratamientos específicos para formas específicas de demencia. Sin embargo la mayoría de los pacientes tendrá más de una causa de demencia y, en última instancia, podrán requerir más de un tipo de tratamiento.

BÚSQUEDA DE TERAPIAS MODIFICADORAS DE LA ENFERMEDAD CENTRADAS EN βA EN ALZHEIMER

La hipótesis de la cascada amiloide

Según esta hipótesis, la enfermedad de Alzheimer (EA) está causada por la acumulación de βA tóxico, que se forma en placas, hiperfosforilación de tau, formación de ovillos neurofibrilares, disfunción sináptica y, finalmente pérdida de neuronas con pérdida de memoria y demencia (Figura 12-15). Esta noción es en cierto modo análoga a la forma en que se produce la deposición anormal de colesterol en los vasos sanguíneos que causa la aterosclerosis. Como corolario a la hipótesis de la

Demencia mixta

Patología no EA solamente

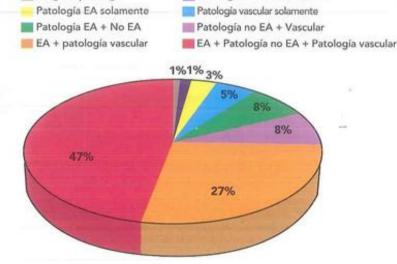


Figura 12-14 Demencia mixta. Las demencias con un solo tipo de patología son probablemente la excepción y no la regla. Los análisis patológicos postmortem revelan que la mayoría de los pacientes con demencia tienen una patología mixta, que comprende distintas combinaciones de proteínas anormales y cambios vasculares.

12

cascada amiloide, si se pudiera bloquear la cascada y se impidiera que βA formara, agregara y creara placas y ovillos, la EA podría prevenirse, detenerse o incluso revertirse.

El βA se forma cuando una proteina precursora (proteína precursora de amiloide o PPA) es cortada por enzimas en péptidos más pequeños (Figuras 12-16 y 12-17). Hay dos vías de escisión enzimática por las que la PPA puede ser procesada: la vía no amiloidogénica y la amiloidogénica. En la vía no amiloidogénica, el PPA es cortado por la enzima α-secretasa directamente en la porción de PPA donde se asienta BA; así el procesamiento del PPA por la α-secretasa impide la producción de βA. En la vía amiloidogénica, el PPA es cortado primero por la β-secretasa y luego por la γ-secretasa (Figura 12-16). La gamma-secretasa corta el PPA en varios péptidos BA, cuya longitud oscila entre 38 y 43 aminoácidos (Figura 12-17). La isoforma βA40 es la forma más común; sin embargo, la isoforma BA42 es más propensa a agregación en oligómeros y se considera la forma más tóxica de los péptidos βA. La isoforma βA43 es relativamente rara, pero se cree que es aún más propensa a la agregación que la βA42. Las enzimas de procesamiento de βA α-, β- y γ-secretasa han sido objetivos de nuevos tratamientos potenciales para la EA con la esperanza de que, al impedir el procesamiento de la PPA en péptidos amiloidógenos se pudiera prevenir la EA (Tabla 12-6). Lamentablemente, hasta la fecha estos enfoques terapéuticos han sido ineficaces, inseguros, o ambos.

Tabla 12-6 Posibles tratamientos modificadores de la enfermedad para Alzheimer

Agentes dirigidos a la patología βΑ

Anticuerpos antiamiloides Inmunización activa contra el βΑ Inhibidores de la β-secretasa Inhibidores de la γ-secretasa Promotores de la α-secretasa Inhibidores de la agregación de βΑ

Agentes dirigidos a la patología de tau

Anticuerpos contra tau Inmunización activa contra tau Inhibidores de la agregación de tau Estabilizadores de los microtúbulos Inhibidores de la fosforilación de tau

Las mutaciones en varios genes asociados a la EA conducen a un mayor procesamiento de PPA a través de la vía amiloidogénica, apoyando la hipótesis de la cascada amiloide. Otro factor genético relacionado con el procesamiento de βA que está relacionado con la EA es el gen (APOE) de una proteína llamada apolipoproteína E (ApoE), que transporta el colesterol que necesitan las neuronas para el desarrollo de las sinapsis, la formación de dendritas, la potenciación a largo plazo y la orientación axonal. También se cree que la proteína ApoE tiene una intrincada relación con el metabolismo, la agregación y el depósito de βA en el cerebro. Existen varias formas del gen APOE (Figura 12-18). La herencia de incluso una copia del gen APOE4 da lugar a un aumento del triple de riesgo de desarrollar EA; la herencia

Importancia de la detección temprana

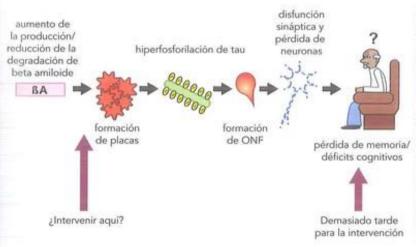


Figura 12-15 Importancia de la detección temprana. Se cree que la enfermedad de Alzheimer está causada por un aumento de la producción y/o reducción de la degradación de BA que conduce a la formación de placas, la hiperfosforilación de tau y la formación de ovillos neurofibrilares (ONF), la disfunción sináptica y, en última instancia pérdida de células neuronales que se manifiesta con pérdida de memoria y déficits cognitivos. La intervención en la fase de evidente pérdida de memoria y deterioro cognitivo puede ser demasiado tarde, ya que la neurodegeneración ya se habrá producido. Si se pudiera intervenir mucho antes, tal vez la sucesión de acontecimientos tóxicos podría evitarse.

Proteína precursora amiloide

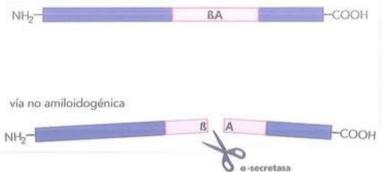
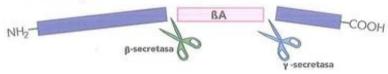


Figura 12-16 Proteína precursora amilloide. El péptido βA se escinde de una proteína más grande llamada proteína amilloide (APP). Existen dos vias de escisión por las que la APP puede procesarse: la via no amilloidogénica y la amilloidogénica. En la via no amilloidogénica, la APP es cortada por una enzima denominada α-secretasa directamente en la porción de APP donde se encuentra el βA; el procesamiento de APP por la α-secretasa impide la producción de βA. En la via amilloidogénica, la APP es primero cortada por la β-secretasa en el borde amino (NH₂) de βA y, a continuación, por la γ-secretasa.

via amiloidogénica



Isoformas de beta amiloide

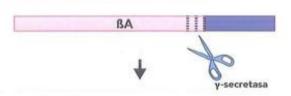


Figura 12-17 Isoformas de βA. La gamma-secretasa corta el APP en varios péptidos βA, que van de 38 a 43 aminoácidos de longitud. La isoforma βA40 es la forma más común; sin embargo, la isoforma βA42 es más propensa a la agregación en oligómeros. La isoforma βA43 es relativamente rara, pero se cree que es aún más propensa a la agregación que la isoforma βA42.

BA42

* Isoforma más común

* Menos propensa a la agregación

* Isoforma menos común

* Más propensa a la agregación

* Isoforma rara

· Más propensa a la agregación

de dos copias de APOE4 multiplica por diez el riesgo de padecer EA. Por el contrario, el gen APOE2 parece ofrecer cierta protección contra la EA mientras que el gen APOE3 (la forma más común del gen APOE) conlleva un riesgo entre APOE2 y APOE4. Aproximadamente el 15% de los individuos de la población general son portadores del alelo APOE4 (Figura 12-18). Sin embargo, entre los individuos con EA, el 44% es portador del alelo APOE4.

Estado actual de la hipótesis de la cascada amiloide y los tratamientos dirigidos a BA

La hipótesis de la cascada amiloide ha dominado el pensamiento sobre la patogénesis de la EA durante más de 30 años, y ha conducido a la búsqueda de tratamientos dirigidos a βA durante varias décadas, con la esperanza de que esto prevenga, detenga o incluso revierta la EA. Aunque se han desarrollado numerosos fármacos que se dirigen con éxito a objetivos relacionados con el βA ninguno ha demostrado (todavía) tener un beneficio terapéutico en EA (Tabla 12-6). Dados los numerosos fracasos de los

Apolipoproteína E

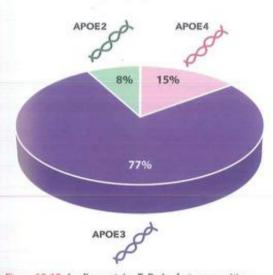


Figura 12-18 Apolipoproteína E. De los factores genéticos que contribuyen al riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA), el gen de la apolipoproteína E (ApoE) parece tener la mayor influencia. La ApoÉ es una proteína que transporta el colesterol necesario para el desarrollo de sinapsis, la formación de dendritas, la potenciación a largo plazo y el direccionamiento axonal. ApoE también podría afectar al metabolismo, la agregación y el depósito de βA en el cerebro. La herencia de tan solo una copia del alelo APOE4, multiplica por tres el riesgo de desarrollar EA; la herencia de dos copias de APOE4 multiplica por diez el riesgo de desarrollar EA. Aproximadamente, el 15% de los individuos de la población general son portadores del alelo APOE4; sin embargo, entre los individuos con EA, el 44% es portador del alelo APOE4. Por el contrario, el alelo APOE2 parece ofrecer protección contra la EA, mientras que el alelo APOE3 (la forma más común del gen APOE) conlleva un riesgo entre APOE2 y APOE4.

tratamientos que se dirigen al βA en la EA, no todos los expertos están ya convencidos de que la hipótesis de la cascada amiloide sea correcta. Una teoría alternativa es que la formación de βA es un epifenómeno en la EA que se produce simultáneamente con la neurodegeneración y, por tanto, es sólo una "lápida" que sirve como marcador de la muerte neuronal, pero no es la causa de la neurodegeneración. Al igual que la eliminación de las lápidas no impedirá que la gente muera, eliminar el βA no evitará necesariamente que las neuronas degeneren en la EA.

Por otra parte, los defensores de la hipótesis de la cascada amiloide afirman que los ensayos clínicos previos anti-BA han fracasado no porque la hipótesis. sea errónea, sino porque los sujetos inscritos en esos ensayos han progresado demasiado en términos de daño irreversible en el cerebro (Figura 12-15). Los numerosos ensayos negativos de terapias dirigidas a BA han incluido a pacientes con EA o DCL clínicamente diagnosticables y los partidarios de la cascada amiloide teorizan que una vez que la cascada amiloide se pone en marcha, los efectos perjudiciales (incluyendo el estrés oxidativo, la inflamación, la formación de ovillos neurofibrilares y la disfunción sináptica) pueden convertirse en un ciclo de destrucción que se autoperpetúa y donde una mayor acumulación de βA resulta irrelevante (Figura 12-15). En consecuencia, estos defensores creen que las terapias anti-βA deben iniciarse al primer signo posible de acumulación de βA, antes de que la cascada amiloide se ponga en marcha de forma irreversible y, en consecuencia antes de que los signos clínicos de la EA o incluso del DCL sean evidentes. Así pues, para que el tratamiento futuro tenga éxito, es necesario poder diagnosticar la EA en la fase asintomática. Para ello, una gran cantidad de investigaciones se han centrado en el diagnóstico de la EA no sólo mucho antes de la muerte, sino también mucho antes de que se produzca la neurodegeneración. Así, la EA se conceptualiza ahora en tres etapas: presintomática, DCL y etapas de demencia (Figura 12-19).

DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ANTES DE QUE SEA DEMASIADO TARDE

Primera etapa presintomática

La primera etapa presintomática de la EA (Figura 12-19) también se denomina amiloidosis asintomática. El proceso neurodegenerativo de la EA parece comenzar de forma silenciosa a medida que el β A se acumula en el cerebro. El β A es detectable en la fase presintomática de la EA utilizando escáneres PET y trazadores de neuroimagen radiactivos que marcan las placas de β A (Figura 12-20). Rara vez se detecta en los cerebros de los individuos menores de 50 años y aunque la mayoría de los ancianos sanos

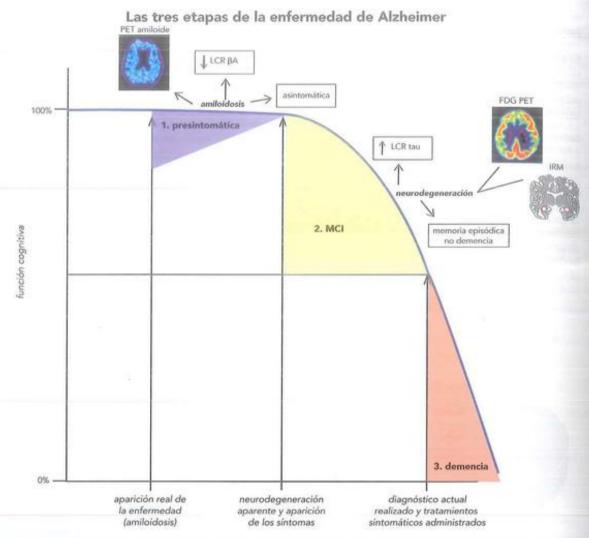


Figura 12-19 Las tres etapas de la enfermedad de Alzheimer. La etapa 1 de la enfermedad de Alzheimer (EA) se denomina amiloidosis presintomática o asintomática. Durante la etapa 1, la cognición está intacta a pesar de los elevados niveles de βA en el cerebro, como demuestran tanto los resultados positivos de la tomografía por emisión de positrones (PET) de βA como los niveles reducidos de péptidos tóxicos de βA en el líquido cefalorraquideo (LCR). En la segunda etapa, los signos clínicos de deterioro cognitivo en forma de déficits de memoria episódica comienzan a manifestarse. La aparición de los síntomas clínicos en la fase 2 parece estar relacionada con la neurodegeneración, como lo demuestran la elevación de tau en el LCR y el hipometabolismo cerebral de la glucosa en la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG PET), y la pérdida de volumen en regiones cerebrales clave en las exploraciones de resonancia magnética (IRM). Durante la tercera etapa de la EA (demencia), los déficits cognitivos pueden ser graves. En la actualidad, el tratamiento de los síntomas de la EA no suele comenzar hasta la fase 3, mucho después de la aparición de la enfermedad como tal.

y cognitivamente normales no muestran evidencia de deposición de β A (Figura 12-20A), alrededor de una cuarta parte de los controles de edad avanzada cognitivamente normales son β A positivos (Figura 12-20B y Figura 12-21), por lo que se considera que tienen una EA presintomática. El hecho de ver β A en un escâner PET puede significar que la mecha ya está encendida para el desarrollo de la EA aunque todavía

no haya síntomas. Los niveles de βA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) también son bajos en esta fase de la enfermedad porque el βA se está depositando en el cerebro en lugar de salir del cerebro (Figura 12-19).

DCL en la segunda etapa

La segunda etapa de la EA se denomina "EA predemencial" o "DCL debido a la EA", o incluso "EA

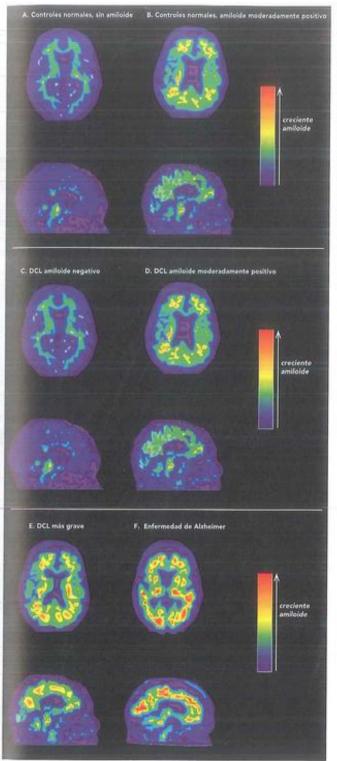


Figura 12-20 Imágenes de BA PET. La tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando marcadores de βA puede utilizarse para detectar la presencia de βA durante la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA). (A) En la mayoria de los controles cognitivamente normales, las imágenes de βA PET muestran ausencia de βA. (B) Los individuos que son cognitivamente normales pero tienen una acumulación moderada de ßA es probable que se encuentren en la primera fase presintomática de la EA. (C) Aunque el deterioro cognitivo leve (DCL) suele estar presente en la segunda etapa prodrómica de la EA, no todos los pacientes con DCL presentan depósitos de βA en el cerebro. En estos casos, la presencia clínica de trastornos cognitivos es probablemente atribuible a una causa distinta de la EA. (D) Por desgracia, el DCL es a menudo un presagio de EA inminente. En estos casos, el depósito de BA acompaña a las alteraciones cognitivas. (E) Tanto la acumulación de βA como los síntomas clínicos del DCL empeoran a medida que avanza la EA. (F) En la tercera y última etapa de la EA, cuando la demencia completa es clínicamente evidente, se puede observar una gran acumulación de BA en el cerebro.

prodrómica". Estos pacientes han progresado desde la amiloidosis asintomática y la fase 1 de la EA a la fase 2 de la EA, manifestando tanto los síntomas clínicos de DCL y los signos de neurodegeneración. La neurodegeneración se demuestra por la presencia de niveles elevados de proteína tau en el LCR, por la atrofia en la RMN o por la presencia de neurofilamentos ligeros (NfL) en el LCR o posiblemente en el plasma. Tau es una proteína de unión asociada a los microtúbulos y, en su forma no patológica se une a los microtúbulos y los estabiliza en las provecciones axonales (Figura 12-22A). Las vesículas sinápticas que transportan neurotransmisores se transportan normalmente a lo largo de estos microtúbulos hasta la sinapsis (Figura 12-22A). Cuando se hiperfosforila, tau ya no es capaz de unirse a los microtúbulos, por lo que los microtúbulos se desestabilizan y se produce una disfunción sináptica (Figura 12-22B). La tau hiperfosforilada también forma filamentos helicoidales pareados que se agregan en ovillos neurofibrilares (NFT), una de las características distintivas de la EA (Figura 12-22C). A medida que progresa la neurodegeneración y la pérdida neuronal los niveles de tau aumentan en el LCR. Las neuroimágenes también pueden mostrar neurodegeneración en la IRM (Figura 12-5) o en la FDG PET (Figura 12-4). La PET FDG hipometabólica en sujetos con DCL predice una progresión hacia la demencia de hasta el 80-90% en 1-1,5 años.

La EA en estadio 2 pasa a ser sintomática con DCL, pero no todos pacientes con DCL tienen amiloidosis medible (Figura 12-20C, D y E). Por lo tanto, se presume que todos los pacientes con DCL que no están en una trayectoria hacia la EA. De hecho, aproximadamente la mitad de los pacientes con DCL no

muestran evidencias de depósito de βA (Figura 12-20C) y presumiblemente tienen una causa de sus síntomas cognitivos leves que no sea la EA, incluyendo depresión u otro trastorno causante de demencia (Tabla 12-2), La otra mitad de los pacientes con DCL sí que muestran un depósito de BA moderado (Figura 12-20D) o grave (Figura 12-20E) y casi el 100% de los pacientes con EA clínicamente probable (estadio 3 de EA con demencia) muestran una fuerte deposición de BA (Figura 12-20F) Aproximadamente la mitad de los pacientes con DCL positivo para BA evolucionan hacia la demencia en un año, y el 80% puede evolucionar a demencia en un plazo de 3 años. Sin embargo, es realmente la neurodegeneración y no la amiloidosis lo que se cree que lleva la EA en fase 1 a la fase 2 con síntomas de DCL, así como que la EA en fase 2 se convierta en demencia en fase 3.

Demencia en la tercera etapa

La etapa final de la EA es la demencia (Figura 12-19). Para diagnosticar una EA probable por criterios clínicos, el paciente debe cumplir primero los criterios diagnósticos de la demencia por todas las causas (véase la Tabla 12-1). Además, el paciente debe tener una demencia de inicio insidioso con un claro empeoramiento de la cognición a lo largo del tiempo, y una presentación amnésica (problemas de aprendizaje y recuerdo) o una presentación no amnésica (disfunción de lenguaje, visuoespacial o ejecutiva). Una probable EA con evidencia del proceso fisiopatológico del Alzheimer incluye prueba de biomarcadores claramente positiva, ya sea de depósito/amiloidosis de βA cerebral de βA/amiloidosis (Figura 12-20), o de degeneración neuronal degeneración neuronal (Figuras 12-4 y 12-5).

¿Significa la presencia de βA que la enfermedad de Alzheimer es inevitable?

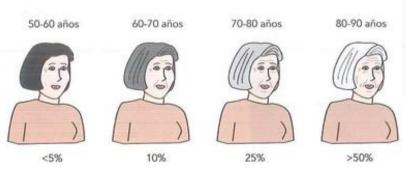


Figura 12-21 βA y riesgo de enfermedad de Alzheimer. No todos los individuos con βA detectable en el cerebro tienen la enfermedad de Alzheimer. Aunque la presencia de βA se ha asociado a un peor rendimiento cognitivo, aproximadamente el 25-35% de los individuos con acumulación de βA en el cerebro se comportan dentro de los límites normales en las pruebas de cognición. Una hipótesis es que estos individuos pueden estar en la fase preclínica o prodrómica de la demencia y que inevitablemente desarrollarán demencia si viven lo suficiente.

Porcentaje de individuos con BA en el cerebro

Patología de la enfermedad de Alzheimer: ovillos

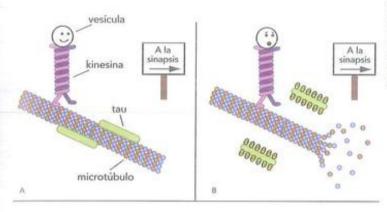


Figura 12-22 Patología de la enfermedad de Alzheimer: ovillos. Tau es una proteína de unión asociada a los microtúbulos. (A) En su forma no patológica, se une a los microtúbulos y los estabiliza en las proyecciones axonales. A lo largo de estos microtúbulos las vesiculas sinápticas transportan neurotransmisores a la sinapsis. (B) Cuando tau está hiperfosforilada, ya no es capaz de unirse a los microtúbulos, lo que desestabiliza los microtúbulos y conduce a la disfunción sináptica. (C) La tau hiperfosforilada también forma filamentos helicoídales pareados, que luego se agregan en ovillos neurofibrilares (ONF).



VISIÓN GENERAL DE LOS TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS DE LA DEMENCIA

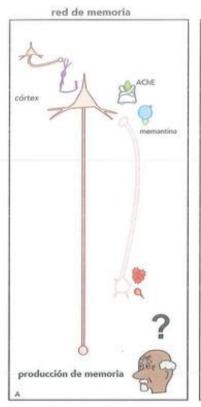
Los primeros tratamientos aprobados para la EA se dirigen a los síntomas del deterioro cognitivo y de la memoria, pero no detienen la implacable marcha de la neurodegeneración. Son tratamientos sintomáticos, pero no modifican la enfermedad. A medida que se desvanecen las esperanzas de desarrollar a corto plazo tratamientos que puedan prevenir, detener o revertir la EA, el desarrollo de nuevos de fármacos ha vuelto a centrarse en el tratamiento de los síntomas de la demencia para mejorar el sufrimiento de los pacientes y reducir la carga de sus cuidadores, a medida que las cifras de personas con demencia se dispara. Estos tratamientos se dirigen a los neurotransmisores de diferentes circuitos cerebrales que hipotéticamente regulan los diferentes síntomas de la demencia (Figura 12-23). Este enfoque de tratamiento se basa en la noción de que los diferentes síntomas de la demencia surgen de diferentes sitios anatómicos con neurodegeneración, sin importar la causa de esa neurodegeneración (Figura 12-23). Este es el mismo concepto desarrollado a lo largo de este libro

por el que los síntomas conductuales en los trastornos psiquiátricos están topográficamente localizados en circuitos cerebrales que hipotéticamente funcionan mal, ya sea en psicosis, depresión, manía, ansiedad, trastornos del sueño, el dolor, TDAH o la demencia. Además, este punto de vista incorpora la posibilidad de que un mismo síntoma pueda aparecer en muchos trastornos diferentes si el mismo circuito está funcionando mal. Así, por ejemplo los síntomas psicóticos pueden aparecer tanto en la demencia como en la esquizofrenia, hipotéticamente porque el mismo circuito funciona mal en ambos casos. En concreto, los síntomas psicóticos parecen estar relacionados con alguna patología en el neocórtex, y como todos los síntomas de la demencia (por ejemplo, alucinaciones visuales y auditivas, delirios, alteraciones de la memoria y cognición, agitación; Figura 12-23) cada uno de ellos posiblemente refleje un daño en áreas corticales únicas.

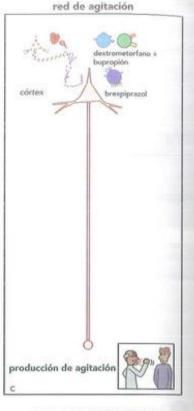
Las estrategias de tratamiento para los síntomas de la demencia también surgen de esta noción de que cada síntoma está hipotéticamente regulado por una red o circuito de neuronas. Cada red conecta neuronas de glutamato, GABA (ácido γ-aminobutírico), serotonina y dopamina en nodos (sinapsis) entre estas diferentes

Circuitos de síntomas tratables en la demencia

red de psicosis



pimavanserina



Inhibidores de la acetilcolinesterasa y el antagonista NMDA memantina para memoria

Antagonista 5HT2A pimavanserina para psicosis

Antagonista NMDA DXM y a1, a2, D2, 5HT1A brexpiprazol para agitación



producción de psicosis

Figura 12-23 Circuitos de síntomas tratables en la demencia. El tratamiento de la demencia es actualmente sintomático más que modificador de la enfermedad. Hay tres síntomas principales tratables en la demencia: problemas de memoria, psicosis y agitación. Las estrategias de tratamiento para cada uno de estos síntomas surgen de la noción de que cada síntoma está hipotéticamente regulado por una red o circuito único de neuronas. Cada red conecta neuronas específicas de glutamato, GABA (ácido γ-aminobutírico), serotonina y dopamina en nodos (sínapsis) entre estas diferentes neuronas que pueden influir no sólo en la neurona directamente inervada, sino en toda la red, a través de los efectos derivados que se ponen en marcha en el nodo. (A) Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACHE) y el antagonista del NMDA (N-metil-D-aspartato) pueden actuar sobre la acetilcolina y el glutamato, respectivamente para mejorar la cognición en la red de memoria. (B) La psicosis puede dirigirse al nodo de la serotonina así como al nodo de dopamina de la red de psicosis. En particular, el antagonista 5HT_{3A} pimavanserina está aprobado para tratar la psicosis en la enfermedad de Parkinson. (C) Los neurotransmisores multimodales (noradrenalina, serotonina, dopamina y glutamato) pueden ser el objetivo de la red de agitación para mejorar el síntoma de agitación en la demencia. El antagonista NMDA dextrometorfano (DXM) en combinación con bupropión y el agente multimodal brexpiprazol se están estudiando para su uso en la agitación asociada a la demencia.

neuronas que pueden influir no sólo en la neurona directamente inervada, sino en toda la red, a través de efectos posteriores desde el nodo. Los nodos son los sitios de potencial acción terapéutica al dirigirse a ellos con fármacos que actúan sobre los neurotransmisores que normalmente actúan en ese nodo. Así, la acetilcolina y el glutamato pueden dirigirse a diferentes nodos para mejorar la cognición en la red de memoria (Figura 12-23A). Del mismo modo, ahora sabemos que la psicosis puede ser diana terapéutica en el nodo de la serotonina y en el nodo de la dopamina de la red de la psicosis, ya que ambos son mutuamente conectados en la misma

12

red neuronal (véase la discusión en el Capítulo 4 y la Figura 12-23B). Por último, los neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, dopamina y glutamato) pueden dirigirse a la red de agitación para mejorar el sintoma de agitación en la demencia (Figura 12-23C). Esta estrategia explica por qué el tratamiento de los sintomas conductuales de la demencia, en particular la psicosis y la agitación, ha experimentado notables progresos recientemente, con varios fármacos nuevos en el horizonte.

LA ACETILCOLINA COMO OBJETIVO DEL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA MEMORIA Y LA COGNICIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se cree que la degeneración de las neuronas colinérgicas subyace en parte en algunos de los primeros síntomas de la memoria a medida que el DCL progresa hacia la demencia en la EA. Antes de analizar cómo abordar esta hipotética deficiencia en la neurotransmisión de acetilcolina puede ofrecer una mejora sintomática de la memoria y la cognición por parte de varios fármacos aprobados para la EA, es importante entender la neurotransmisión de acetilcolina, los receptores y los circuitos cerebrales.

Acetilcolina: sintesis, metabolismo, receptores y vias

La acetilcolina se forma en las neuronas colinérgicas a partir de dos precursores: colina y acetilcoenzima A (AcCoA) (Figura 12-24). La colina procede de la dieta y de los recursos intraneuronales; la AcCoA se forma a partir de la glucosa en la mitocondria de la neurona. Estos dos sustratos interaccionan con la enzima acetilcolintransferasa (ACT) para dar lugar al neurotransmisor acetilcolina (ACh). La acción de la ACh es finalizada por una de estas dos enzimas: acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE), a veces llamada "pseudocolinesterasa" o "colinesterasa no específica" (Figura 12-25). Ambas enzimas transforman la ACh en colina, que a continuación es devuelta a la presinapsis de la neurona colinérgica para resintetizar ACh (Figura 12-25). Aunque ambas enzimas (AChE y BuChE) pueden metabolizar ACh, hay ciertas diferencias como la codificación en diferentes genes, la distinta distribución tisular y los patrones de sustrato. Puede haber también diferencias clínicas a la hora de lograr la inhibición de estas dos enzimas. En el cerebro hay altos niveles de AChE, especialmente en neuronas que reciben input ACh (Figura 12-25). La BuChe está presente en el cerebro también, especialmente en las células gliales (Figura 12-25). Como se expondrá después, algunos inhibidores de la colinesterasa inhiben específicamente

a la AChE, mientras otros inhiben ambas enzimas. Se cree que la enzima clave para inactivar a la ACh en las sinapsis colinérgicas es la AChe (Figura 12-25), aunque la BuChE puede adoptar un papel más importante si la ACh se difunde hasta el entorno de la glía. La AChE está presente también en el intestino, músculo esquelético, glóbulos rojos, linfocitos y plaquetas. La BuChE se puede encontrar en el intestino, plasma, músculo esquelético, placenta e hígado; con menor frecuencia, en algunas neuronas específicas y en placas βA.

La ACh liberada por las neuronas del SNC es destruida demasiado rápidamente, y prácticamente en su totalidad por la AChE, como para que pueda ser devuelta a la presinapsis de la neurona; sin embargo, la colina que se forma de la metabolización de la Ach es fácilmente transportada al terminal nervioso colinérgico presináptico por un transportador parecido al de otros neurotransmisores, como ya se ha expuesto para las neuronas noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas. Una vez en el terminal nervioso presináptico, se puede reciclar con la síntesis de nueva

Producción de acetilcolina

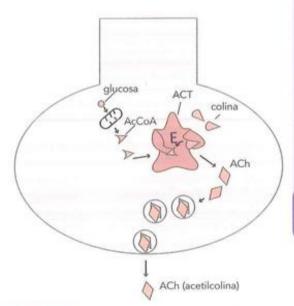
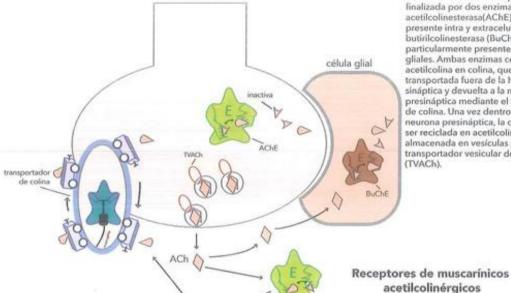


Figura 12-24 Producción de acetilcolina. La acetilcolina se forma cuando dos precursores -colina y acetil coenzima A (ACOA)- interactúan con la enzima sintética colina acetiltransferasa (ACT). La colina se deriva de fuentes alimentarias e intraneuronales y la AcCoA está hecha de glucosa de la mitocondria de la neurona.

Finalización de la acción de la acetilcolina



colina

Figura 12-25 Finalización de la acción de la acetilcolina. La acción de la acetifcolina puede sor finalizada por dos enzimas diferentesacetilcolinesterasa(AChE), que está presente intra y extracelularmente, y butirilcolinesterasa (BuChE), que está particularmente presente en las células gliales. Ambas enzimas convierten la acetilcolina en colina, que es después transportada fuera de la hendidura sináptica y devuelta a la neurona presináptica mediante el transportador de colina. Una vez dentro de la neurona presináptica, la colina puede ser reciclada en acetilcolina y después almacenada en vesículas por el transportador vesicular de acetilcolina (TVACh).

Ach (ver Figura 12-25). Tras la síntesis en la neurona presináptica, la ACh es almacenada en el interior de las vesículas sinápticas mediante el transportador vesicular de ACh (TVACh), análogo al transportador vesicular para otras monoaminas y otros neurotransmisores.

Hay numerosos receptores para la ACh (Figuras 12-26 a 12-29). Los principales receptores colinérgicos son los subtipos nicotínico y muscarínico. Clásicamente, los receptores muscarínicos eran los estimulados por el alcaloide fúngico muscarina y los receptores nicotínicos por el alcaloide del tabaco nicotina. Los receptores nicotínicos se caracterizan por ser todos canales iónicos de tipo excitador, regulados por ligando, de inicio rápido y que pueden ser bloqueados por curare. Los receptores de tipo muscarínico, en cambio, están acoplados a la proteína G y pueden ser excitatorios o inhibidores; la mayoría son bloqueados por la atropina, la escopolamina y otros conocidos "anticolinérgicos" expuestos a lo largo de este libro. Tanto los receptores nicotínicos como los muscarínicos han sido subdivididos posteriormente en numerosos subtipos de receptores.

Los receptores muscarínicos tienen cinco subtipos, M., M., M., M., y M. (Figura 12-26). Los receptores M., M, y M, son estimulantes para la segunda mensajería posterior y también son postsinápticos en las sinapsis

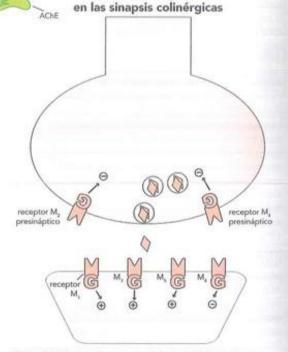


Figura 12-26 Receptores muscarínicos acetilcolinérgicos. Los receptores muscarínicos acetilcolinérgicos están ligados a la proteina G y pueden ser excitadores o inhibidores. Los receptores M_1 , M_2 y M_3 son excitadores postsinápticos y estimulan posteriormente a los segundos mensajeros. Los receptores M_2 y M, son autorreceptores inhibitorios presinápticos, e impiden la liberación de acetilcolina. Los receptores M, también se cree que existen como receptores inhibitorios postsinápticos.

colinérgicas (Figura 12-26). Los receptores M₂ y M₄ son inhibidores posteriores de la segunda mensajería y son presinápticos, sirven como autorreceptores, inhibiendo la liberación posterior de acetilcolina una vez que se acumula en la sinapsis (Figura 12-26). Se cree que los receptores M₄ también son postsinápticos en algunas áreas del cerebro (Figura 12-26).

Se cree que el receptor M₄ es clave para la función

Se cree que el receptor M, es clave para la función de la memoria en el hipocampo y el neocórtex, donde puede facilitar la liberación de dopamina, mientras que el receptor M, se cree que está implicado en la regulación de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral para inhibir la liberación de dopamina en la via mesolímbica v reducir la psicosis. En el Capítulo 5, mencionamos brevemente que los estudios preclínicos y estudios postmortem en pacientes con esquizofrenia sugieren que las alteraciones colinérgicas centrales pueden ser clave para la fisiopatología tanto de la cognición como de los síntomas positivos de la esquizofrenia, ya que el agonismo del receptor M. reduce la psicosis y el agonismo del receptor M, mejora la cognición. Xanomelina (véase el Capítulo 5 y la Figura 5-67), como agonista M₂/M₃, disminuye la activación de células dopaminérgicas en el área tegmental ventral en estudios preclínicos y mejora los síntomas positivos de la psicosis en los primeros estudios sobre la esquizofrenia. Este mismo fármaco u otros que actúen

por mecanismos similares podrían, en teoría, reducir los síntomas psicóticos y cognitivos en la EA. Los receptores muscarínicos M₂ y M₄ también pueden estar presentes en neuronas no colinérgicas que liberan otros neurotransmisores como el GABA y el glutamato (Figura 12-27). Cuando la ACh se difunde fuera de su sinapsis para ocupar estos heterorreceptores presinápticos, puede bloquear la liberación del neurotransmisor allí presente (por ejemplo, GABA o glutamato) (véase la Figura 12-27).

Se han hallado subtipos de receptores nicotínicos en el cerebro diferentes a los encontrados en otros tejidos, como el musculoesquelético y el tejido ganglionar. Dos de los receptores colinérgicos nicotínicos más importantes encontrados en el SNC son el subtipo con todas las subunidades α_4 y el subtipo con las subunidades α_4 y β_2 (Figura 12-28). El subtipo $\alpha_4\beta_2$ es postsináptico y juega un papel importante en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Se cree que es el objetivo principal de la nicotina de los cigarrillos, contribuyendo de esta manera a las propiedades reforzadoras y adictivas del tabaco. Los subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos α_4 β_2 se exponen con mayor detalle en el Capítulo 13 sobre abuso de drogas.

Los receptores colinérgicos alfa-7-nicotínicos pueden ser tanto presinápticos como postsinápticos (Figuras 12-28 y 12-29). Cuando se encuentran

Los heterorreceptores muscarínicos presinápticos nicotínicos inhiben la liberación de GABA y glutamato

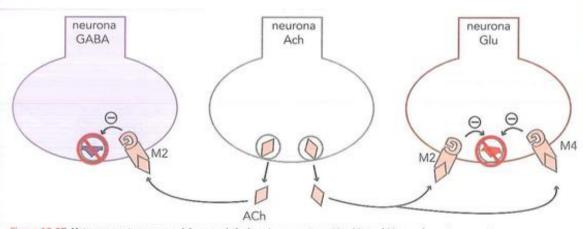


Figura 12-27 Heterorreceptores muscarinicos presinápticos. Los receptores M, y M₄ también pueden estar presentes presinápticamente en neuronas no colinérgicas como las neuronas GABA (ácido γ-aminobutírico) y glutamato (Glu). Cuando la acetilcolina (ACh) se difunde fuera de la sinapsis y ocupa estos receptores, puede bloquear la liberación del neurotransmisor allí.

N.P

Receptores nicotínicos de acetilcolina en las sinapsis colinérgicas

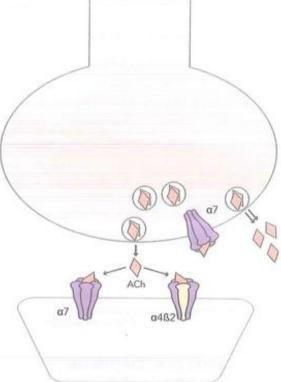


Figura 12-28 Receptores nicotínicos de acetilcolina. La neurotransmisión de acetilcolina puede ser regulada por canales iónicos excitatorios regulados por ligandos, conocidos como receptores nicotínicos de acetilcolina, aqui mostrados. Existen múltiples subtipos de estos receptores, definidos por las subunidades que contienen. Dos de los más importantes son los que contienen todas las subunidades $\alpha_{\rm s}$ y los que contienen subunidades $\alpha_{\rm s}$ y $\beta_{\rm s}$. Los receptores alfa-7 pueden existir presinápticamente, donde facilitan la liberación de acetilcolina, o postsinápticamente, donde son importantes para regular la función cognitiva en el córtex prefrontal. Los receptores $\alpha_{\rm s}\beta_{\rm s}$ son postsinápticos y regulan la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

Los heterorreceptores nicotínicos presinápticos facilitan la liberación de dopamina y glutamato

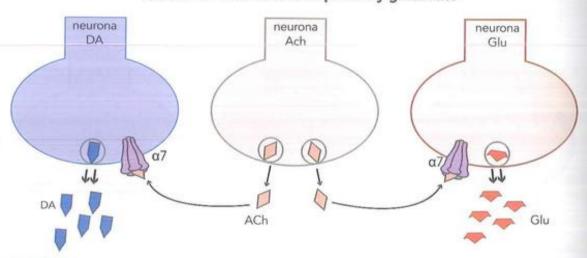


Figura 12-29 Heterorreceptores nicotínicos presinápticos. La acetilcolina (ACh) que se difunde fuera de la sinapsis puede unirse a los receptores presinápticos α, nicotínicos en las neuronas de dopamina (DA) y glutamato (Glu), donde estimula la liberación de estos neurotransmisores.

en la postsinapsis, median importantes funciones cognitivas en el córtex prefrontal. Cuando se hallan en la presinapsis de las neuronas colinérgicas, parecen mediar una "alimentación hacia delante" del proceso de liberación de neurotransmisor de forma que la propia ACh facilita su liberación ocupando los receptores presinápticos nicotínicos α, (Figura 12-28). Además, los receptores nicotínicos α, están presentes en neuronas que liberan otros neurotransmisores, como las neuronas dopaminérgicas y glutamatérgicas (Figura 12-29). Cuando la ACh se difunde más allá de la sinapsis colinérgica para ocupar estos heterorreceptores presinápticos, facilita la liberación de neurotransmisores en estas localizaciones (por ej. dopamina y glutamato) (ver Figura 12-29).

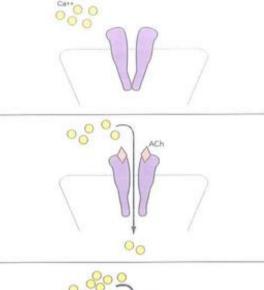
Tal y como se ha descrito para otros canales iónicos regulados por ligandos, como es el caso del receptor GABAA (en el Capítulo 6 sobre los trastornos del humor; véanse las Figuras 6-20 y 6-21; véase también el Capítulo 7 sobre medicamentos para la depresión; Figura 7-56) y el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) (véase el Capítulo 4 sobre la psicosis y la Figura 4-30; y el Capítulo 10 sobre el sueño y la Figura 10-4), parece que los receptores colinérgicos nicotínicos regulados por ligandos también están regulados por moduladores alostéricos (Figura 12-30). Los receptores muscarínicos pueden ser también moduladores alostéricos positivos (no se muestra). Han sido identificados a nivel cerebral moduladores alostéricos positivos (MAP) para el receptor colinérgico nicotínico; de hecho, el inhibidor de colinesterasa galantamina tiene un segundo mecanismo de acción terapéutico como MAP para receptores nicotínicos, como se describirá más adelante.

Las principales vías colinérgicas están ilustradas en la Figuras 12-31 y 12-32. Los cuerpos celulares de algunas vias colinérgicas parten del tronco cerebral y se proyectan a muchas regiones cerebrales, incluyendo el córtex prefrontal, prosencéfalo basal, tálamo, hipotálamo, amígdala, e hipocampo (Figura 12-31). Otras vías colinérgicas tienen sus cuerpos celulares en el prosencéfalo basal, se proyectan al córtex prefrontal, amígdala e hipocampo, y se cree que son especialmente importantes para la memoria (Figura 12-32). Hay otras fibras colinérgicas adicionales en los ganglios basales, que no se ilustran aquí.

Tratamiento sintomático de la memoria y la cognición en la enfermedad de Alzheimer mediante la inhibición de la acetilcolinesterasa

Está bien establecido que la disfunción colinérgica acompaña al deterioro cognitivo relacionado con la edad, hipotéticamente debido a la pérdida temprana de neuronas colinérgicas del núcleo basal (compárese la Figura 12-33A con la cognición normal y 12-33B deterioro cognitivo leve).

En esta etapa temprana del deterioro de la memoria, se pierde la inervación colinérgica, pero los objetivos postsinápticos colinérgicos se mantienen (Figura 12-33B), Modulación alostérica de receptores nicotínico



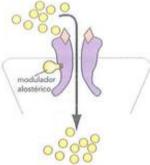


Figura 12-30 Modulación alostérica de receptores nicotínicos. Los receptores nicotínicos pueden ser regulados por moduladores alostéricos. Estos receptores son canales iónicos regulados por ligando que controlan el flujo de calcio hacia el interior de la neurona (ilustración superior). Cuando la acetilcolina se une al receptor, se permite el paso de calcio al interior de la neurona (ilustración intermedia). Un modulador alostérico positivo en presencia de acetilcolina incrementa la frecuencia de apertura del canal y así se produce un mayor paso de calcio dentro de la neurona (ilustración inferior).

de modo que la estimulación de los receptores colinérgicos postsinápticos mediante el aumento de los niveles de ACh con la inhibición de la acetilcolinesterasa puede restaurar hipotéticamente parte de la función perdida de las neuronas colinérgicas degeneradas (Figura 12-33C; tratamiento colinérgico eficaz de la cognición en la EA temprana). Este modelo es análogo al tratamiento de la enfermedad de Parkinson con levodopa que restaura parte de la función perdida de las neuronas dopaminérgicas degeneradas. Sin embargo, a medida que la EA progresa desde el DCL y la demencia temprana a las etapas posteriores de la demencia, hay una pérdida progresiva de las neuronas neocorticales e

Proyecciones colinérgicas desde el tallo cerebral

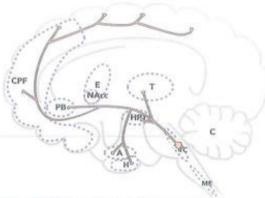


Figura 12-31 Proyecciones colinérgicas desde el tallo cerebral. Los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas se encuentran en el tallo cerebral y se proyectan a muchas áreas cerebrales diferentes incluyendo el córtex prefrontal (CPF), prosencéfalo basal (PB), tálamo (T), hipotálamo (HPT), amígdala (A) e hipocampo (H).

Proyecciones colinérgicas desde el prosencéfalo basal

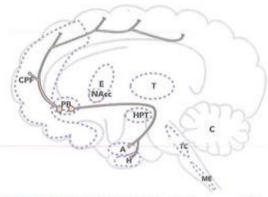


Figura 12-32 Proyecciones colinérgicas desde el prosencéfalo basal. Otras neuronas colinérgicas se proyectan desde el prosencéfalo basal (PB) al córtex prefrontal (CPF), amígdala (A) e hipocampo (HPT). Se cree que son importantes para la memoria.

hipocampales. En el proceso, las dianas receptoras de las terapias colinérgicas también se también se pierden y el tratamiento sintomático pro-colinérgico con inhibidores de la acetilcolinesterasa comienza a perder su eficacia (Figura 12-33D; progresión de la EA y pérdida de la eficacia del tratamiento colinérgico).

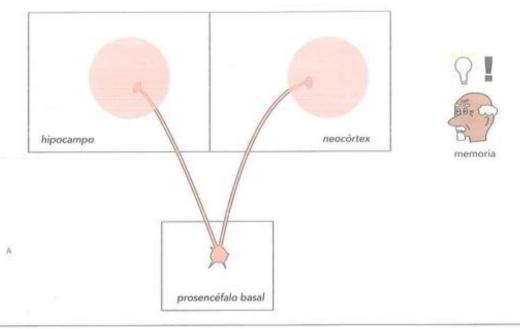
No obstante, el enfoque más efectivo para el tratamiento a medio plazo de los síntomas cognitivos y de memoria en la EA es potenciar el funcionamiento colinérgico deteniendo la destrucción de ACh. Esto puede lograrse fácilmente mediante la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (Figura 12-23A y Figura 12-25). La inhibición de la acetilcolinesterasa provoca la acumulación de ACh porque la acción de la ACh ya no puede ser tan eficientemente terminada. Se ha demostrado que la mayor disponibilidad de ACh influye en los síntomas cognitivos y de memoria de los pacientes con EA, a veces mejorando la memoria, pero más a menudo ayudando a retener los niveles actuales de la función de la memoria y, por lo tanto ralentizar el deterioro de la memoria.

Donepezilo

Es un inhibidor reversible, de acción prolongada. selectivo de la acetilcolinesterasa (AChE) sin efecto inhibidor de la butirilcolinesterasa (BuChE) (Figura 12-34). El donepezilo inhibe la AChE en las neuronas colinérgicas pre y postsinápticas y en otras áreas del SNC, aparte de estas neuronas colinérgicas, donde la enzima está extendida (Figura 12-34A). Sus acciones en el SNC incrementan la disponibilidad de ACh en los lugares habitualmente inervados por neuronas colinérgicas, pero que en el curso de la enfermedad sufren deficiencia de ACh por la muerte de neuronas colinérgicas (Figura 12-33B y 12-33C). Donepezilo además inhibe la AChE en la periferia, como en el tracto gastrointestinal, donde puede ocasionar efectos adversos digestivos (Figura 12-34B). Donepezilo es fácil de dosificar; tiene efectos adversos gastrointestinales con frecuencia, pero estos suelen ser, en la mayoría de los casos, transitorios.

Rivastigmina

Es un inhibidor "pseudoirreversible" (lo que significa que se vuelve reversible en unas horas) y de acción intermedia; no tiene una acción selectiva sobre la AChE con respecto a la BuChE, pero quizá sí sea más selectivo para la AChE en el córtex e hipocampo que sobre la AChE de otras áreas (Figura 12-35A). La rivastigmina, además, inhibe la BuChE en el interior de la glía, lo que puede contribuir de alguna manera a incrementar los niveles de ACh en el SNC (Figura 12-35A). La inhibición de la BuChE en el interior de la glía podría ser incluso más importante en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, ya que desarrollan gliosis tras la muerte neuronal y estas células gliales contienen BuChE; de esta manera, la inhibición de esta enzima tiene una acción favorable en el aumento de disponibilidad de ACh en los receptores colinérgicos mediante este segundo mecanismo. La rivastigmina parece tener un perfil de seguridad y eficacia comparable al del donepezilo aunque puede tener más efectos adversos gastrointestinales cuando se administra de forma oral (Figura 12-35B), en parte debido a su perfil farmacocinético y quizá también debido a la inhibición tanto de la AChE como de la BuChE a nivel periférico (Figura 12-35C). Sin embargo, con la nueva formulación



Pérdida de proyecciones colinérgicas y preservación de dianas colinérgicas en la red de memoria en déficit cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer temprana

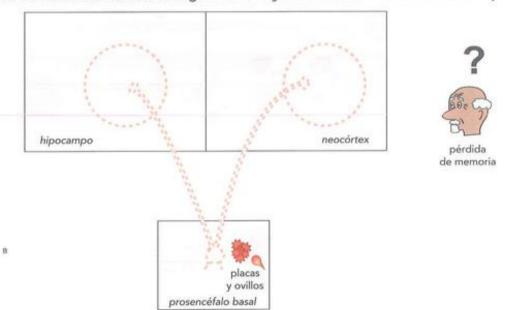
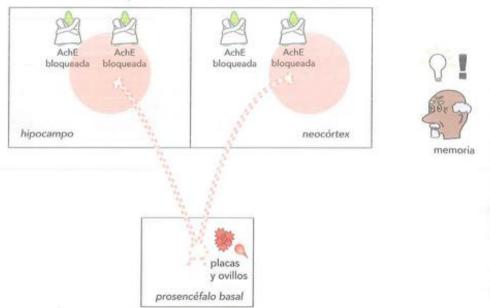


Figura 12-33A, B Degeneración de las proyecciones colinérgicas del prosencéfalo basal: impacto en la memoria. (A) Las proyecciones colinérgicas del prosencéfalo basal al neocórtex y al hipocampo se consideran particularmente importantes para la memoria. (B) La acumulación de placas y ovillos en el cerebro puede conducir a una neurodegeneración que puede afectar especialmente a estas proyecciones colinérgicas y, por lo tanto, a la pérdida de memoria. En las primeras etapas, aunque se pierde la inervación colinérgica, las dianas postsinápticas colinérgicas permanecen.

N.P.

El tratamiento colinérgico refuerza la red de memoria en la fase temprana de la enfermedad de Alzheimer



La progresión de la enfermedad de Alzheimer destruye la red de memoria y el tratamiento colinérgico resulta ineficaz

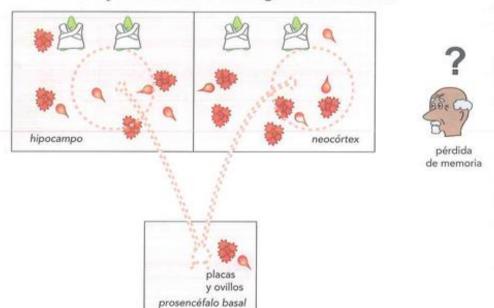


Figura 12-33C, D Degeneración de las proyecciones colinérgicas del prosencéfalo basal: impacto del tratamiento colinérgico. (C) En las primeras En las primeras fases de la enfermedad de Alzheimer, aunque se pierde la inervación colinérgica del prosencéfalo basal, se mantienen las dianas postsinápticas colinérgicas. Por lo tanto, es posible mejorar la memoria aumentando los niveles de acetilcolina en el hipocampo y el neocórtex. Esto puede lograrse con agentes que bloquean el metabolismo de la acetilcolina, como los inhibidores de la acetilcolina, (D) A medida que avanza la enfermedad de Alzheimer, la pérdida de neuronas en el neocórtex y el hipocampo significa que también se pierden las dianas receptoras de la acetilcolina, y, por tanto, los inhibidores de la AChE pierden su eficacia.

D

Acciones de donepezilo: SNC

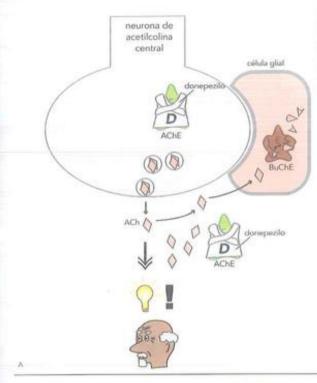
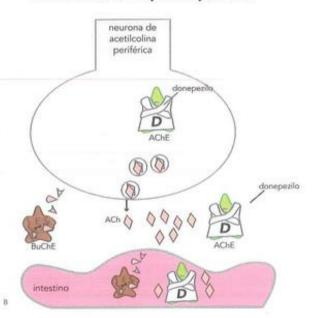


Figura 12-34 Acciones de donepezilo. El donepezilo inhibe la enzima acetilcolinesterasa (AChE), que está presente tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periféricamente. (A) Las neuronas colinérgicas centrales son importantes para la regulación de la memoria; así, en el SNC, el incremento de acetilcolina provocado por el bloqueo de la AChE contribuye a mejorar el funcionamiento cognitivo. (B) Las neuronas colinérgicas periféricas del intestino están implicadas en los efectos gastrointestinales; de esta forma, el aumento de acetilcolina periférica causada por el bloqueo de la AChE puede contribuir a producir efectos secundarios gastrointestinales.

Acciones de donepezilo: periferia



transdérmica de rivastigmina se reducen en gran medida los efectos adversos periféricos en comparación con la administración oral, probablemente por la optimización de la liberación del fármaco y la reducción de los picos de concentración.

Galantamina

La galantamina es un interesante inhibidor de la colinesterasa que se encuentra en la campanilla blanca y en el narciso. Tiene un mecanismo de acción dual que combina la inhibición de la AChE (Figura 12-36A) con la modulación alostérica positiva (MAP) de receptores colinérgicos nicotínicos (Figura 12-36B). Teóricamente, la inhibición de la AChE (Figura 12-36A) es potenciada por el segundo mecanismo de acción de la galantamina en los receptores nicotínicos (Figura 12-36B). De esta manera, el incremento de acción de la AChE a nivel de los receptores colinérgicos se logra por inhibición de la AChE y la acción como MAP de la galantamina (Figura 12-36B). Sin embargo, no se ha demostrado que este, en teoría ventajoso, segundo mecanismo de acción como MAP nicotínico se traduzca en ventajas clínicas.

Acciones de rivastigmina: SNC

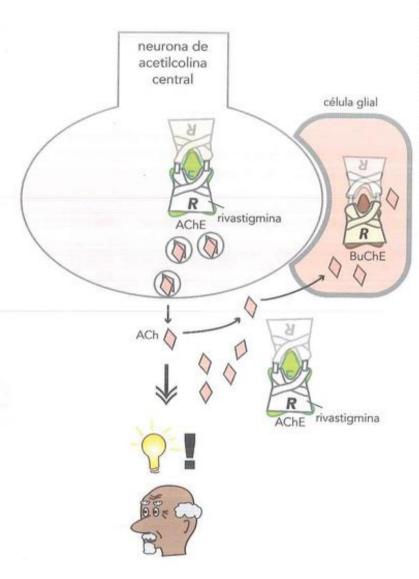


Figura 12-35A Acciones de rivastigmina, parte 1. La rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), ambas presentes en el SNC y periféricamente. Las neuronas colinérgicas centrales son importantes para regular la memoria; de manera que el aumento de acetilcolina en el SNC, mediante el bloqueo de la AchE, contribuye a mejorar la función cognitiva. Concretamente, la rivastigmina parece inhibir selectivamente la AChE en el córtex e hipocampo -dos regiones importantes para la memoria- en comparación a otras regiones cerebrales. El bloqueo de la BuChE por la rivastigmina en la glía podría contribuir a incrementar aún más los niveles de acetilcolina.

Acciones de rivastigmina: gliosis

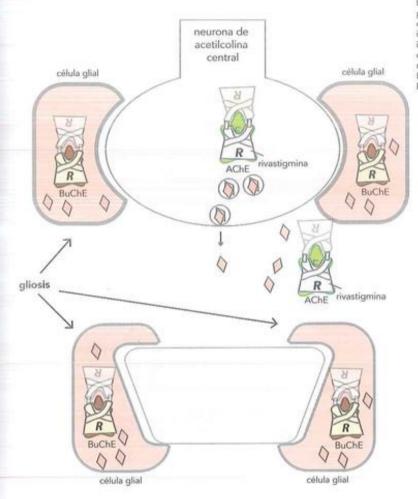


Figura 12-35B Acciones de rivastigmina, parte 2. La rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), que están presentes tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periféricamente. La inhibición de la BuChE puede ser más importante en estadios más avanzados de la enfermedad, ya que al haber más neuronas muertas se producen fenómenos de gliosis y la actividad de la BuChE se incrementa.

ACTUACIÓN SOBRE EL GLUTAMATO PARA EL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA MEMORIA Y LA COGNICIÓN EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La disfunción colinérgica, por supuesto, no es el único problema en la EA, y hay una progresiva neurodegeneración de los circuitos colinérgicos y glutamatérgicos a medida que los pacientes pasan del DCL a la EA. Se ha planteado la hipótesis de que el glutamato se libera una vez que se desarrolla la EA (véase la Figura 4-52D y la exposición en el Capítulo 4; véase también la Figura 12-23A, izquierda), quizás en parte provocado por las placas βA neurotóxicas y los ovillos neurofibrilares que liberan glutamato a partir de la inhibición normal por GABA a medida que las interneuronas GABA degeneran (véase el Capítulo 4 y la Figura 4-52D y también comparar las Figuras 12-37A, 12-37B y 12-37C). Que es, en el estado de reposo, el glutamato está normalmente tranquilo y el receptor NMDA está fisiológicamente bloqueado por los iones de magnesio (Figura 12-37A). Cuando llega la neurotransmisión excitatoria normal, se libera una ráfaga de glutamato (Figura 12-37B). El receptor postsináptico NMDA es un "detector de coincidencias" y permite la entrada de iones si ocurren tres cosas al mismo tiempo: despolarización neuronal, a menudo por activación de los

Acciones de la rivastigmina: acciones en la periferia

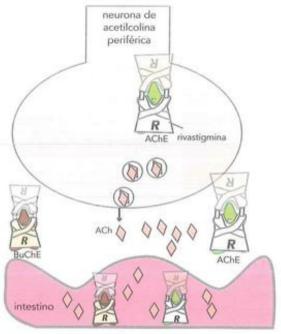


Figura 12-35C Acciones de rivastigmina, parte 3. La rivastigmina inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y la butirilcolinesterasa (BuChE), que están presentes tanto en el sistema nervioso central (SNC) como periféricarmente. Las neuronas colinérgicas periféricas del intestino están implicadas en los efectos adversos gastrointestinales; así, el aumento de la acetilcolina periférica causado por el bloqueo de AChE y BuChE podría contribuir a efectos secundarios gastrointestinales.

receptores AMPA cercanos (α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico); que el glutamato ocupe su sitio de unión en el receptor NMDA y que el co-transmisor glicina ocupe su sitio en el receptor NMDA (Figura 12-37B). Si las placas y los ovillos causan una "fuga" constante de glutamato (véase el Capítulo 4 y la Figura 4-52D), esto interferiría teóricamente con el ajuste fino de la neurotransmisión de glutamato, y posiblemente en la memoria y el aprendizaje, pero no necesariamente tendría que dañar las neuronas (Figura 12-37C). Hipotéticamente, a medida que la EA progresa, la liberación de glutamato podría aumentar hasta un nivel que bombardeara tónicamente el receptor postsináptico, acabando con las dendritas y luego eliminando neuronas completas debido a la muerte celular excitotóxica (Figura 12-23A y Figura 12-37C).

Memantina

El fundamento del uso de la memantina (Figura 12-38), un antagonista del receptor NMDA, es la reducción de una neurotransmisión glutamatérgica anormalmente aumentada, interfiriendo así en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, mejorando la función cognitiva y enlenteciendo el ritmo de empeoramiento a lo largo del curso de la enfermedad (Figura 12-23A y Figura 12-37D). El bloqueo crónico de los receptores NMDA interfiere en la formación de la memoria y la neuroplasticidad. ¿Cómo podemos disminuir este excesivo y sostenido, aunque bajo, nivel excitotóxico, de activación de los receptores NMDA antes de que interfiera con los procesos de aprendizaje, memoria y neuroplasticidad sin inducir un estado esquizofreniforme?

La solución parece estar en interferir en la neurotransmisión glutamatérgica mediada por NMDA con un antagonista NMDA débil (de baja afinidad), que realiza su acción taponando el canal iónico en el mismo lugar en el que el ión magnesio normalmente lo bloquea en estado de reposo (Figura 12-37D). La memantina es un antagonista del receptor NMDA, en conformación de canal abierto, no competitivo con afinidad baja a moderada, dependiente de voltaje y con cinética rápida de bloqueo y desbloqueo. Lo que es una manera sofisticada de decir que bloquea solo el canal iónico del receptor NMDA cuando está abierto. Por eso se dice que es un antagonista de canal abierto, cuya apertura depende del voltaje. También es una forma sofisticada de decir que la memantina bloquea el canal abierto rápidamente, pero que esto es revertido fácil y rápidamente si se presenta un flujo muy intenso de glutamato desde una neurotransmisión normal (Figura 12-37E).

Este concepto está ilustrado en las Figuras 12-37C, 12-37D y 12-37E. En primer lugar, en la Figura 12-37C se muestra el estado de la neurona glutamatérgica durante la excitotoxicidad en el Alzheimer. Aquí, cantidades excesivas de glutamato, de forma constante y tónica, son liberadas continuamente interfiriendo con el estado de reposo normal de la neurona glutamatérgica (como se muestra en la Figura 12-37C) lo que dificulta las funciones de la memoria, del aprendizaje de nueva información y de la plasticidad normal de la neurona en la EA. Finalmente, esto conduce a la activación de las enzimas intracelulares que producen radicales libres tóxicos que dañan las membranas de las dendritas postsinápticas y con el tiempo la destrucción de la neurona por completo (Figura 12-37C). Cuando se administra memantina, se bloquea esta liberación tónica de glutamato y la neurona retorna a un nuevo estado de reposo a pesar de la liberación continua de glutamato (Figura 12-37D). Teóricamente, esto detendría la acción perniciosa del exceso de glutamato sobre la actividad fisiológica de la neurona glutamatérgica en reposo, mejorando así la memoria; además, esto frenaría también la acción neurotóxica del exceso de

Acciones de la galantamina

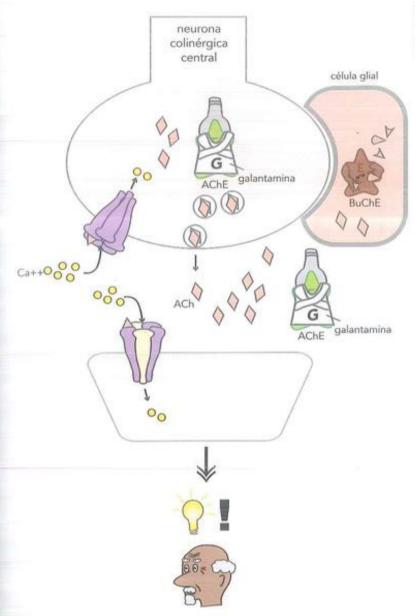


Figura 12-36A Acciones de la galantamina, parte 1. La galantamina es un inhibidor de la aceticolinesterasa (AChE). Las neuronas colinérgicas centrales son importantes para la regulación de la memoria de tal manera que en el SNC el aumento de acetilcolina provocado por el bloqueo de la AChE contribuye a la mejoría de la función cognitiva.

glutamato, enlenteciendo la tasa de muerte neuronal que se asocia al empeoramiento cognitivo en la enfermedad Alzheimer (Figura 12-37D).

Sin embargo, al mismo tiempo, la memantina no bloquea el receptor NMDA de manera tan efectiva como para detener completamente la neurotransmisión de glutamato en las sinapsis (Figura 12-37E). Es decir, cuando se libera transitoriamente una ráfaga de forma fásica de glutamato (neurotransmisión glutamatérgica normal), tiene lugar una despolarización que revierte el bloqueo de la memantina hasta que esta finaliza (Figura 12-37E). Por este motivo, la memantina no tiene los

Acciones de la galantamina: modulación alostérica nicotínica

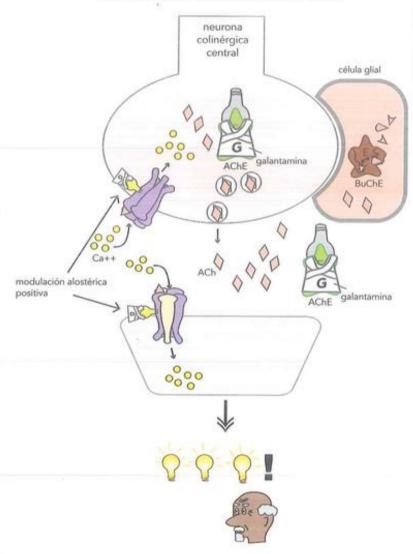


Figura 12-36B Acciones de la galantamina, parte 2. La galantamina, tiene propiedades únicas dentro del grupo de los inhibidores de la colinesterasa, ya que es un modulador alostérico positivo (MAP) del receptor colinérgico nicotínico, lo que implica que puede potenciar el efecto de la acetilcolina en estos receptores. Este segundo mecanismo de acción de la galantamina como MAP en los receptores nicotínicos podría, teóricamente, potenciar su acción primaria como inhibidor de la colinesterasa.

efectos psicomiméticos de otros antagonistas NMDA más potentes como la FCP (fenciclidina) y la ketamina, y no impide el aprendizaje de nueva información o la capacidad para la neurotransmisión normal cuando esta es necesaria (Figura 12-37E). El bloqueo del receptor NMDA por la memantina se puede considerar como una especie de "magnesio artificial", más eficaz que el bloqueo fisiológico por el mismo magnesio, que es sobrepasado por la liberación de corrientes excitotóxicas de glutamato, pero menos efectivo que el producido por la FCP y la ketamina, de manera que no se cierra completamente la

neurotransmisión del sistema glutamatérgico ("yo me lo guiso, yo me lo como").

La memantina tiene además propiedades antagonistas sigma y antagonistas 5HT₃ débiles (Figura 12-38), aunque no está claro cómo estas acciones pueden contribuir en la enfermedad de Alzheimer. Al tener un mecanismo de acción en la enfermedad de Alzheimer tan diferente a los inhibidores de la colinesterasa, la memantina es administrada habitualmente de forma concomitante con un inhibidor de la colinesterasa para intentar obtener con ambas estrategias terapéuticas efectos sumatorios en estos pacientes.

12

Neurotransmisión glutamatérgica en EA: Figura 12-37A Neurotransmisión glutamatérgica en EA, parte 1. En estado de reposo (ausencia de univ

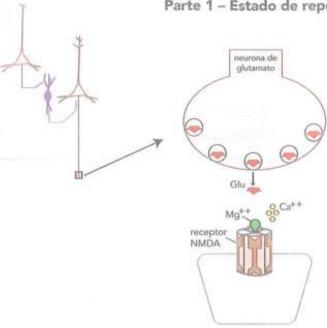


Figura 12-37A Neurotransmisión glutamatérgica en EA, parte 1. En estado de reposo (ausencia de unión de glutamato), el receptor N-metil-Daspartato (NMDA) está bloqueado por el magnesio.

Neurotransmisión glutamatérgica en EA: Parte 2 – Neurotransmisión normal

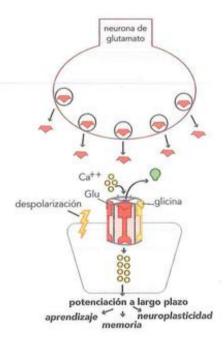
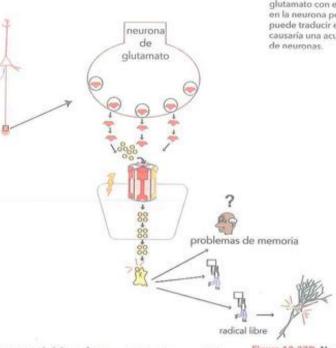
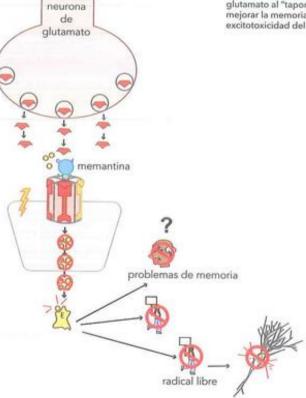


Figura 12-378 Neurotransmisión glutamatérgica en EA, parte 2. En la neurotransmisión normal, el glutamato se libera y se une al receptor NMDA. Si la neurona es despolarizada y la glicina se une simultáneamente al receptor NMDA, el canal se abre y permite el flujo de iones. Esto da lugar a una potenciación a largo plazo. Neurotransmisión glutamatérgica en EA: Parte 3 – Excitotoxicidad en Alzheimer Figura 12-37C Neurotransmisión glutamatérgica en EA, parte 3. La neurodegeneración provocada por placas y ovillos podría causar una constante filtración de glutamato con el resultante exceso de influjo de calcio en la neurona postsináptica, lo que, a corto plazo, se puede traducir en problemas de memoria y, a largo plazo, causaría una acumulación de radicales libres y destrucción de neuronas.



Neurotransmisión glutamatérgica en EA: Parte 4 – Memantina y nuevo estado de reposo en Alzheimer Figura 12-37D Neurotransmisión glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer, parte 4. La memantina es un fármaco no competitivo de baja afinidad NMDA (N-metil-D-aspartato) antagonista del receptor NMDA que se une al sitio del magnesio cuando el canal está abierto. Así, la memantina bloquea los efectos de la liberación tónica excesiva de glutamato al "taponar" el canal iónico NMDA, lo que puede mejorar la memoria y prevenir la muerte neuronal debida a la excitotoxicidad del glutamato.



Neurotransmisión glutamatérgica en EA: Parte 5 – Neurotransmisión normal

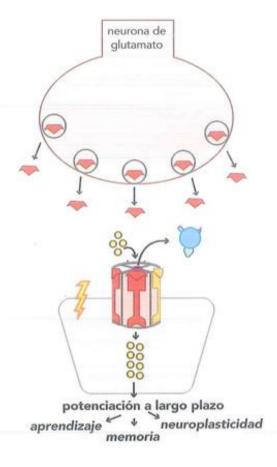


Figura 12-37E Neurotransmisión glutamatérgica en la enfermedad de Alzheimer, parte 5. Debido a que la memantina tiene baja afinidad, cuando hay una ráfaga fásica de glutamato y la despolarización es suficiente para eliminar la memantina del canal iónico, permitiendo así la neurotransmisión normal. Esto significa que la memantina no tiene efectos psicotomiméticos ni interfiere en el aprendizaje normal.

ACTUACIÓN SOBRE LOS SÍNTOMAS CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA

La demencia suele considerarse fundamentalmente un trastorno de la memoria y la cognición, pero también hay muchos síntomas conductuales asociados a la demencia (Figura 12-39), cada uno potencialmente regulado por redes neuronales (Figura 12-23). La prevalencia de síntomas conductuales específicos de la demencia agrupados a partir de un gran número de estudios sobre la EA se muestra en la Tabla 12-7. Aquí se discute el tratamiento de la psicosis, la agitación, la depresión y la apatía relacionadas con la demencia.

Definición de la agitación y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer

Quizás ningún síntoma de la demencia despierte tanta alarma como la agitación, especialmente cuando se convierte en agresión física con comportamientos como dar portazos, lanzar objetos, dar patadas, gritar, empujar, arañar, morder, deambular, molestar a los demás, inquietud, nerviosismo, rechazo de la medicación, rechazo de la ayuda en las actividades de la vida diaria, y comportamiento sexualmente inapropiado (Tabla 12-8).

memantina

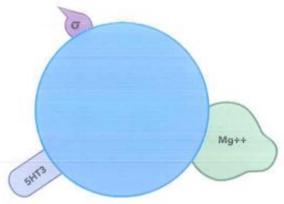


Figura 12-38 Memantina. La memantina es un antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) no competitivo y de baja afinidad que se une al sitio de magnesio cuando el canal está abierto. También tiene propiedades de unión a σ y propiedades de antagonista débil de SHT.,

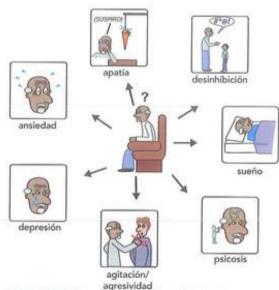


Figura 12-39 Sintomas conductuales en la demencia. Los pacientes con demencia pueden mostrar muchos sintomas además del deterioro cognitivo y de memoria, cada uno de los cuales está potencialmente regulado por redes neuronales separadas.

La agitación está definida con fines clínicos y de investigación por el Grupo de Trabajo de para la Definición de Agitación de la Asociación Internacional de Psicogeriatría como:

- condición que se produce en pacientes con un deterioro cognitivo o síndrome de demencia
- el paciente muestra un comportamiento consistente con la alteración emocional

Tabla 12-7 Prevalencia de los sintomas comportamentales y psicológicos de la demencia

Sintoma	Porcentaje
Apatía	49
Depresión	42
Agresión	40
Trastorno del sueño	39
Ansiedad	39
Irritabilidad	36
Trastorno del apetito	34
Comportamiento motor aberrante	32
Delirios	31
Desinhibición	17
Alucinaciones	16
Euforia	7

Las estimaciones de prevalencia so han agrupado a partir de 48 estudios sobre el trastorno de estrés postraumático en la enfermedad de Alzheimer utilizando el Inventario Neuropsiquiátrico. Los datos proceden de Zhao et al. 2016.

- manifestación de una actividad motora excesiva, agresividad verbal o física
- comportamientos que causan una discapacidad excesiva y no son únicamente atribuibles a otro trastorno

Por el contrario, la psicosis relacionada con la demencia, se define por:

- delirios o alucinaciones que se producen después de la aparición del deterioro cognitivo
- · que persisten durante al menos un mes
- que no se explican mejor por un delirio o alguna otra enfermedad mental

Mientras que la psicosis y la agitación pueden distinguirse fácilmente de la memoria en la EA, la agitación y la psicosis pueden confundirse fácilmente entre sí. Sin embargo, estos dos dominios sintomáticos de agitación y psicosis surgen hipotéticamente de redes neuronales que funcionan mal en la demencia (comparar Figura 12-23B, C) y dan lugar a tratamientos totalmente distintos. Dado que los nuevos tratamientos en el horizonte para la psicosis y para la agitación tienen mecanismos distintos que se dirigen a estas redes neuronales de forma individual y diferenciada, es más importante que nunca poder distinguir la agitación de la psicosis en la demencia. Además, los síntomas psicóticos, como las alucinaciones intrusivas y/o delirios paranoides pueden precipitar agitación o conducir a un comportamiento agresivo. Por lo tanto, algunos pacientes con demencia tendrán tanto agitación como psicosis y requerirán tratamiento para ambos.

Tabla 12-8 Evaluación de la agitación

Inventario de agitación de Cohen-Mar	nsfield (CMAI)
Fisico/agresivo	Físico/no agresivo
Golpear	Andar de un lado a otro, deambular sin rumbo
Dar patadas	Vestirse/desvestirse inadecuadamente
Agarrar	Tratar de ir a un lugar diferente
Empujar	Caerse intencionadamente
Tirar cosas	Comer/beber sustancias inapropiadas
Morder	Manipular cosas de forma inapropiada
Arañar	Esconder cosas
Escupir	Acumular cosas
Dañarse a sí mismo o a otros	Realizar gestos repetitivos
Destrucción de la propiedad	Inquietud general
Hacer insinuaciones sexuales físicas	
Verbal/agresivo	Verbal/no agresivo
Gritar	Frases o preguntas repetitivas
Hacer insinuaciones sexuales verbales	Ruidos extraños
Maldecir o agredir verbalmente	Quejarse
	Negativismo
	Petición constante de atención injustificada

Antes de utilizar medicamentos para tratar la agitación o la psicosis en la demencia, los desencadenantes reversibles, en particular de la agitación deben ser tratados de forma no farmacológica (Tabla 12-9):

- · dolor
- abstinencia de nicotina
- efectos secundarios de la medicación
- enfermedades médicas y neurológicas no diagnosticadas
- entornos provocativos que son demasiado estimulantes o no lo suficientemente estimulantes

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA PSICOSIS Y LA AGITACIÓN EN LA DEMENCIA

No hay ningún tratamiento farmacológico para la psicosis ni para la agitación en la demencia, aunque varios agentes están en fase de ensayo. Hasta ahora la psicosis y la agitación en la demencia no se han podido diferenciar clínicamente porque o bien no se han tratado, o bien se han tratado de forma inespecífica y bastante controvertida con agentes bloqueadores de los receptores

de la dopamina no aprobados y utilizados normalmente para tratar la esquizofrenia. Ningún tema en el cuidado de los síntomas conductuales de la demencia ha sido

Tabla 12-9 Opciones no farmacológicas para los síntomas conductuales en la demencia

- Abordar las necesidades insatisfechas (hambre, dolor, sed, aburrimiento)
- Identificar/modificar los factores de estrés ambientales
- Identificar/modificar los factores de estrés de la rutina diaria
- Apoyo/entrenamiento del cuidador
- Modificación de la conducta
- Terapia de grupo/individual
- Resolución de problemas
- Distracción
- Proporcionar salidas para la energía acumulada (ejercicio, actividades)
- Evitar los desencadenantes conductuales
- Aumentar la participación social
- Técnicas de relajación
- Terapia de reminiscencia
- Musicoterapia
- Aromaterapia

más controvertido que el manejo actual de la agitación y la psicosis en la demencia, especialmente cuando se trata del uso de fármacos bloqueadores de los receptores dopaminérgicos D...

¿Por qué son controvertidos los fármacos bloqueadores de los receptores D.? Se debe a muchos factores, incluyendo el potencial de estos fármacos para actuar como "camisas de fuerza químicas" y tranquilizar en exceso a los pacientes. También hay grandes problemas de seguridad y una advertencia de "recuadro negro", especificamente sobre eventos cardiovasculares como el ictus y la muerte por el uso de estos fármacos. Los riesgos de mortalidad pueden deberse a accidentes cerebrovasculares. tromboembolismo, caídas, complicaciones cardíacas por prolongación del intervalo QT, y neumonía, especialmente cuando se sedan con fármacos que aumentan el riesgo de aspiración (por ejemplo, anticolinérgicos, sedantes hipnóticos, benzodiacepinas, opiáceos y alcohol).

Por otra parte, la eficacia de algunos bloqueadores de los receptores de la dopamina procedentes de pequeños ensayos u observaciones anecdóticas de la práctica clínica suele ser mayor que la reportada en los ensayos controlados que tienen altas tasas de respuesta al placebo. Otra consideración en el mundo real es que también existen riesgos de no tratamiento de la agitación, la agresión y la psicosis en la demencia, incluyendo los riesgos de una institucionalización temprana y los peligros de estos comportamientos para el paciente y otros que le rodean. Por lo tanto, después de considerar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para cada paciente con demencia, algunos son tratados con cautela "fuera de ficha" con fármacos bloqueadores de la dopamina, especialmente risperidona, olanzapina y aripiprazol, así como haloperidol, pero no quetiapina u otros (véase el Capítulo 5 para una amplia revisión de los fármacos para la psicosis, así como de cada uno de estos fármacos).

El dilema causado por la necesidad de tratar y a la vez la presencia de una advertencia de seguridad de "caja recuadro negro" sobre los bloqueadores de la dopamina ha llevado a la búsqueda de fármacos de eficacia probada para el tratamiento de la psicosis y la agitación, que tengan un perfil de seguridad adecuado. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con varios agentes terapéuticos nuevos que se dirigen por separado y de forma más específica a la red de la psicosis (por ejemplo, con el antagonista 5HT2A pimavanserina) o la red de agitación (con glutamato multimodal y agentes monoaminérgicos, como brexpiprazol y dextrometorfano-bupropión). Por lo tanto, es más importante que nunca distinguir la agitación de la psicosis porque los tratamientos se dirigen a redes cerebrales totalmente diferentes, y los nuevos

tratamientos para la psicosis no han demostrado ser eficaces para la agitación, y viceversa.

Actuación sobre la serotonina para el tratamiento sintomático de la psicosis relacionada con la demencia

Las estimaciones de prevalencia de la psicosis oscilan entre el 10% para la DFT hasta el 75% para la demencia con cuerpos de Lewy (Tabla 12-10). En Estados Unidos se estima que más de 2 millones de personas padecen psicosis relacionada con la demencia. Las alucinaciones visuales son una característica prominente de la psicosis en todas las formas de demencia, especialmente en la demencia con cuerpos de Lewy y Parkinson (Tabla 12-10 y Figuras 12-40 y 12-41). Los delirios también se observan en todas las formas de demencia. especialmente en la EA (Figura 12-40), siendo los delirios más comunes los paranoides (por ejemplo. robo o infidelidad conyugal) y las identificaciones erróneas, aunque estas últimas se consideran un déficit de memoria, más que psicosis. La psicosis en la enfermedad de Parkinson suele anunciar la aparición de la demencia y viceversa. Hasta el 50-70% de los pacientes con demencia por enfermedad de Parkinson informan de alucinaciones, en comparación con tan solo el 10% de los pacientes con enfermedad de Parkinson pero sin demencia (Figura 12-41 y Tabla 12-10). Aproximadamente 85% de los pacientes con psicosis

Psicosis en EA vs. ? Demencia con cuerpos de Lewy Los delirios son más comunes (especialmente persecutorios y de identificación errónea) Alucinaciones más frecuentes (especialmente visuales) Demencias con cuerpos de Lewy

Figura 12-40 Psicosis en la enfermedad de Alzheimer frente a las demencias con cuerpos de Lewy. En la enfermedad de Alzheimer (EA), los delirios son más comunes que las alucinaciones, y en particular los delirios de persecución o desinformación. En las demencias con cuerpos de Lewy, las alucinaciones son más frecuentes, sobre todo las visuales.

Tabla 12-10 Rangos de prevalencia (%) de psicosis, delirios y alucinaciones en la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia en la enfermedad de Parkinson y demencia frontotemporal

	Enfermedad de Alzheimer	Enfermedad vascular	Demencia con cuerpos de Lewy	Demencia en la enfermedad de Parkinson	
Prevalencia global de la psicosis	30	15	75	50	10
Prevalencia de delirios	10-39	14-27	40-57	28-50	2,3-6
Prevalencia de alucinaciones	11-17	5-14	55-78	32-63	1,2-13

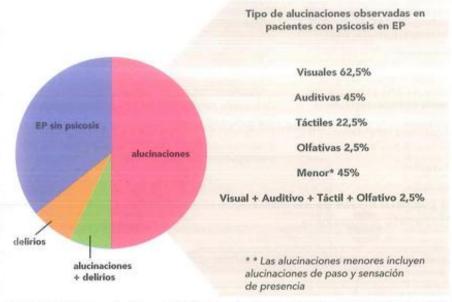


Figura 12-41 Psicosis en la enfermedad de Parkinson. La psicosis está comúnmente asociada con la enfermedad de Parkinson (EP), y la presencia de psicosis suele anunciar la aparición de demencia (y viceversa). Las alucinaciones de las que informan los pacientes con EP suelen ser visuales; sin embargo, también pueden experimentarse otros tipos de alucinaciones.

por enfermedad de Parkinson solo alucinaciones, el 7,5% experimenta alucinaciones y delirios y el 7,5% sólo delirios (Figura 12-41). La gravedad de la psicosis y los síntomas específicos que se manifiestan también varían dentro del espectro de las demencias (Figuras 12-40 y 12-41). La frecuencia de la psicosis también varía a lo largo del curso temporal y de la historia natural de la demencia, observándose la psicosis con mayor frecuencia en pacientes con demencia más avanzada. Los síntomas psicóticos en cualquier forma de demencia parecen estar relacionados con la patología en el neocórtex, y como todos los síntomas en la demencia, los síntomas específicos como las alucinaciones auditivas frente a las visuales o los delirios, probablemente reflejen daños en áreas corticales específicas (Figuras 12-23B y 12-42A

a 12-42C). La psicosis relacionada con la demencia se ha asociado sistemáticamente con una mayor carga para el cuidador y una progresión más rápida hacia la demencia severa, la institucionalización y la muerte. Algunas de las preguntas que surgen para entender la psicosis relacionada con la demencia incluyen: ¿Cómo es posible que tantas formas diferentes de demencia tengan todas psicosis (Tabla 12-10) cuando sus causas son tan diferentes? Además, ¿por qué no todos los pacientes con demencia tienen psicosis?

Las respuestas a estas preguntas pueden encontrarse en la comprensión de los hipotéticos circuitos cerebrales que median la psicosis en la demencia (Figuras 12-23B y 12-42B; véase también la exposición sobre la psicosis en el Capítulo 4 y las Figuras 4-34, 4-52D y 4-55). La

psicosis es teóricamente un síntoma derivado de un procesamiento ineficiente de la información en un circuito cerebral diferente al que teóricamente procesa la memoria (comparar las Figuras 12-23A y 12-42A). Cuando el proceso destructivo de cualquier demencia invade la red de psicosis que regula el pensamiento racional y el procesamiento de la información sensorial (Figura 12-42A), el resultado es hipotéticamente la psicosis (Figura 12-42B; véase también el capítulo 4 y las Figuras 4-34, 4-52D y 4-55). A partir de lo que sabemos sobre la red de psicosis, los delirios y alucinaciones parecen estar regulados por una red neuronal que conecta neuronas de glutamato, GABA, serotonina y dopamina (comparar las Figuras 12-42A y 12-42B). Los lugares de las conexiones/sinapsis entre estas diferentes neuronas se consideran "nodos" de esta red, donde sus neurotransmisores actúan para regular todo el circuito cerebral interconectado de la psicosis (Figura 12-42A). En la demencia, la acumulación de placas βA, ovillos tau, cuerpos de Lewy y/o derrames en el nodo cortical que conecta el GABA y el glutamato, hipotéticamente puede eliminar neuronas reguladoras críticas, especialmente las interneuronas GABA inhibidoras, causando hiperactividad del glutamato y la consiguiente hiperactividad de la dopamina y psicosis (Figura 12-42B).

¿Por qué algunos pacientes con demencia experimentan psicosis y otros no? Una hipótesis es que en los pacientes con psicosis relacionada con la demencia, la neurodegeneración ha progresado de tal manera que no solo se han eliminado las neuronas reguladoras de la vía de la memoria (Figura 12-33B), sino también en la vía de la psicosis (Figura 12-42B). En otros pacientes con demencia sin psicosis, la neurodegeneración no ha eliminado (todavía) las neuronas que regulan la red de la psicosis. Aunque cualquier nodo de la red de psicosis es un sitio teórico para la acción terapéutica, en la actualidad no hay una manera eficaz de atacar la red de la psicosis con GABA o agentes glutamatérgicos.

Aunque el bloqueo de los receptores de dopamina suele tener efectos antipsicóticos en pacientes con psicosis relacionada con la demencia, estos agentes aumentan los accidentes cerebrovasculares y el riesgo de muerte, por lo que no están aprobados para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia.

Entonces, ¿cómo podemos sofocar la hiperactividad de la red de psicosis en la demencia? La respuesta es bloquear la entrada excitatoria normal de serotonina en esta red en los receptores 5HT_{2A} con el agente selectivo pimavanserina (Figura 12-42C; véase el Capítulo 5 para más información sobre pimavanserina en la psicosis y las

La red de la psicosis: nodos de serotonina, glutamato y dopamina

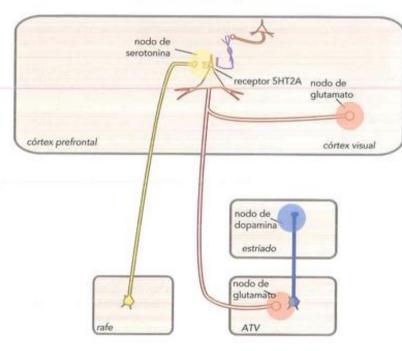


Figura 12-42A Estado inicial de la red de psicosis. Los síntomas de la psicosis vendrían facilitados por la comunicación en las sinapsis (nodos) entre el glutamato, el GABA, la serotonina y la dopamina. Las neuronas glutamatérgicas del córtex prefrontal se proyectan al área tegmental ventral (ATV) donde se conectan con las neuronas dopaminérgicas (nodo de glutamato). Esas neuronas dopaminérgicas se proyectan al estriado. Las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe se proyectan al córtex prefrontal, donde se conectan con las neuronas glutamatérgicas (nodo de serotonina). Las neuronas glutamatérgicas se proyectan desde el córtex prefrontal al córtex visual, donde se conectan con otras neuronas glutamatérgicas (nodo del glutamato).

Tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia

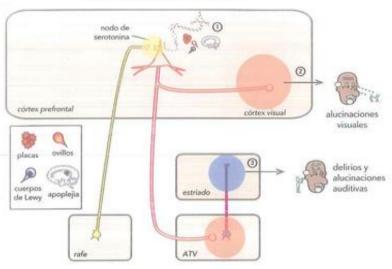


Figura 12-42B La red de psicosis en la demencia. (1) La acumulación de placas βA, ovillos tau, y/o cuerpos de Lewy, así como el daño causado por los accidentes cerebrovasculares, puede destruir algunas neuronas piramidales alutamatérgicas e interneuronas GABAérgicas, dejando otras intactas. La pérdida de la inhibición GABA altera el equilibrio del control sobre las neuronas piramidales glutamatérgicas, al menos temporalmente. Cuando los efectos de la estimulación de los receptores 5HT_{2A} no son contrarrestados por la inhibición del GABA se produce un aumento neto de la neurotransmisión glutamatérgica. (2) La liberación excesiva de glutamato en el córtex visual puede causar alucinaciones visuales. (3) La liberación excesiva de glutamato en el área tegmental ventral (ATV) provoca la hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolimbica, lo que provoca delirios y alucinaciones auditivas.

Tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia

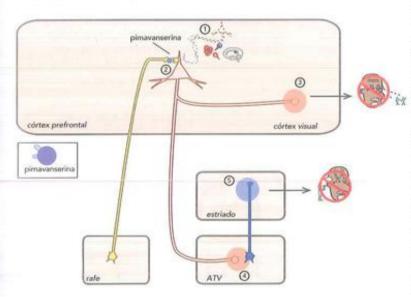


Figura 12-42C La red de psicosis en la demencia con tratamiento. (1) La acumulación de placas βA, ovillos tau y/o cuerpos de Lewy, así como el daño causado por los accidentes cerebrovasculares, puede destruir algunas neuronas piramidales glutamatérgicas e interneuronas GABAérgicas mientras que otras quedan intactas. La pérdida de la inhibición del GABA altera el equilibrio de control sobre las neuronas piramidales glutamatérgicas, al menos temporalmente. (2) Cuando el antagonista 5HT_{2A} pimavanserina se une a los receptores 5HT_{2A} de las neuronas glutamatérgicas en el córtex prefrontal, esto compensa la pérdida de inhibición del GABA debido a la neurodegeneración de las neuronas de glutamato y GABA. (3) La normalización de la neurotransmisión del glutamato en el córtex visual conduce a la reducción de las alucinaciones visuales (4) La normalización de la neurotransmisión de glutamato en el área tegmental ventral (ATV) conduce a (5) la normalización de la neurotransmisión de dopamina y la reducción de los delirios y las alucinaciones auditivas.

Figuras 5-16, 5-17 y 5-59). En la psicosis relacionada con la demencia, pimavanserina hipotéticamente reduce la sobreactividad en la red de la psicosis causada por placas, ovillos, cuerpos de Lewy o accidentes cerebrovasculares, presumiblemente reduciendo la estimulación normal de 5HT_{2A} a las neuronas de glutamato supervivientes que han perdido su inhibición GABA por la neurodegeneración. Esto reequilibra hipotéticamente la

producción de las neuronas de glutamato supervivientes, de modo que el antagonismo de la 5HT_{2A} y su reducción de la estimulación neuronal compensa la pérdida de la inhibición del GABA. El antagonista 5HT_{2A} pimavanserina está aprobado para el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson y hay ensayos positivos de este agente en la psicosis relacionada con la demencia por cualquier causa.

Redes neuronales de la agitación en la enfermedad de Alzheimer

Un modelo simple para el circuito de la agitación en la EA es que hay un desequilibrio entre la inhibición cortical "descendente" y los impulsos límbicos y emocionales "ascendentes" (Figuras 12-43 y 12-44). De hecho, este sencillo modelo ha sido relacionado con una amplia gama de síntomas relacionados en múltiples trastornos, como la agitación psicomotriz de la psicosis (que se expone en el Capítulo 4), la manía y las características mixtas (que se tratan en el Capítulo 6), los trastornos de la impulsividad, como el TDAH (Capítulo 10), y muchos síndromes impulsivo-compulsivos como el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la ludopatía, el abuso de sustancias, e incluso la violencia, que se tratan en el Capítulo 13. En la EA, la neurodegeneración destruye las neuronas responsables de la inhibición descendente y se cree que esto permite que los impulsos ascendentes sigan de abajo hacia arriba y, por lo tanto, se produzcan las manifestaciones abiertas de agitación.

Un modelo más sofisticado de agitación en la EA sería una deficiencia en el filtrado talámico de la entrada sensorial debido a la pérdida de la inhibición cortical descendente que da lugar a la respuesta *motora* y *emocional* de la agitación (Figuras 12-45A, 12-45B, 12-46A y 12-46B). La inhibición cortical descendente normal filtra la entrada *sensorial* para que no genere una respuesta *motora* reflexiva e irreflexiva (Figura 12-45A). Del mismo modo, la inhibición cortical descendente intacta también filtra la entrada emocional para que no genere una respuesta emocional (Figura 12-46A).

En los pacientes con EA, las áreas sensoriales. emocionales y motoras del córtex tienden a sobrevivir mientras que las neuronas neocorticales de inhibición descendente degeneran, manteniendo intacta la capacidad de expresar la respuesta motora y emocional, pero no la capacidad de inhibirla (Figuras 12-45B y 12-46B). Por lo tanto cuando se destruve el impulso inhibitorio descendente. la entrada sensorial es capaz de salir del tálamo y llegar al córtex y provocar una agitación motora reflexiva e irreflexiva (Figura 12-45B). Sin el impulso inhibitorio descendente, la entrada emocional también desencadena muchos problemas ascendentes del instigador límbico, la amígdala (Figura 12-46B). Es decir, cuando la entrada emocional no es filtrada por el tálamo, puede activar la amígdala para que emita una fuerte actividad límbica ascendente (Figura 12-46B). Específicamente, la producción de la amígdala hacia el área tegmental ventral activa la liberación de dopamina en la vía mesolímbica, empeorando el filtro talámico y provocando emociones (Figura 12- 46B). La proyección de la amígdala hacia el locus coeruleus provoca liberación de noradrenalina en el córtex movilizando la excitación y las emociones (Figura 12-46B). Por último, la proyección de la amígdala directamente al córtex desencadena la agitación emocional v afectiva (Figura 12-46B).

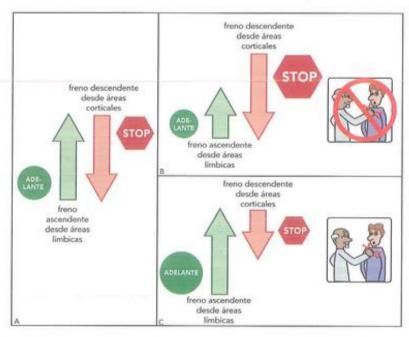


Figura 12-43 Agitación en la enfermedad de Alzheimer. (A) La inhibición cortical "descendente" y el impulso límbico "ascendente" están en equilibrio. (B) La activación normal de los circuitos descendentes inhibe el impulso ascendente de las regiones limbicas, lo que evita los síntomas de comportamiento inapropiado. (C) En la enfermedad de Alzheimer, la neurodegeneración puede conducir a una inhibición descendente del impulso limbico insuficiente, con los consiguientes síntomas conductuales.

La red de agitación/impulsividad: El freno descendente equilibra los impulsos sensoriales y emocionales ascendentes

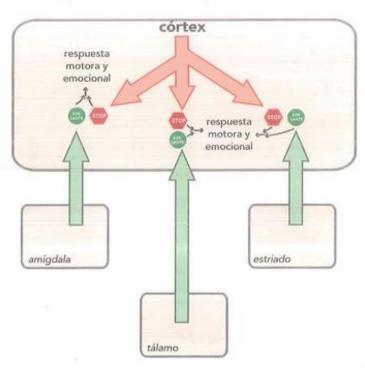


Figura 12-44 Red de agitación/impulsividad. La entrada sensorial y emocional ascendente desde la amigdala, el tálamo y el estriado se transmiten al córtex. La inhibición cortical descendente equilibra la entrada ascendente, lo que resulta en respuestas motoras y emocionales adecuadas.

La inhibición descendente evita la sobreestimulación de la red de agitación: respuesta motora

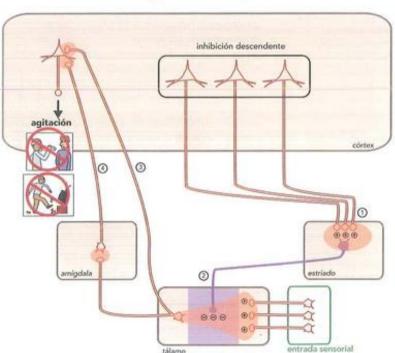


Figura 12-45A La inhibición descendente evita la sobreestimulación de la red de agitación: respuesta motora. (1) La inhibición cortical se produce cuando las neuronas de glutamato corticales liberan glutamato en el estriado. (2) Esto estimula la liberación de GABA en el tálamo, que filtra la entrada sensorial. (3) Así, la producción talámica directamente al córtex y (4) a través de la amigdala no genera una respuesta motora reflexiva.

La neurodegeneración en la demencia compromete la inhibición descendente: respuesta motora

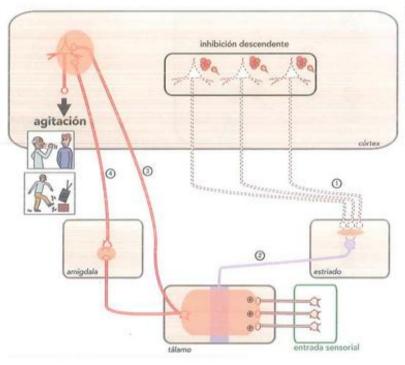


Figura 12-45B La neurodegeneración en la demencia compromete la inhibición descendente: respuesta motora. (1) La acumulación de placas (βΑ y ovillos tau destruye las neuronas de glutamato que se proyectan al estriado y, por tanto, reduce la inhibición cortical descendente. (2) La entrada de GABA en el tálamo es insuficiente y la entrada sensorial no se filtra adecuadamente. (3) Un exceso de producción talámica directamente al córtex y (4) a través de la amigdala genera una respuesta motora reflexiva.

Hasta ahora, los tratamientos de la agitación en la EA no han sido especialmente eficaces, incluidos los bloqueadores de los receptores de la dopamina ya mencionados. A falta de agentes aprobados, muchos expertos consideran que la terapia con inhibidores selectivos de serotonina (ISRS) y de la serotonina-noradrenalina (IRSN) es el tratamiento farmacológico de primera línea de la agitación y la agresividad en la demencia, y que puede ayudar a algunos pacientes. Los tratamientos de segunda línea que pueden ayudar a evitar el uso de fármacos bloqueadores de los receptores de la dopamina incluyen bloqueadores β, carbamazepina, y quizás gabapentina y pregabalina, pero no valproato, topiramato, oxcarbazepina o benzodiacepinas. Por desgracia, además de la eficacia, muchos de estos agentes se asocian a efectos secundarios importantes, como sedación, marcha inestable, diarrea y debilidad. La carbamazepina ha mostrado la mayor eficacia entre los fármacos no aprobados de la demencia, pero tiene un riesgo significativo de efectos secundarios y puede interactuar con otros medicamentos prescritos habitualmente a pacientes de edad avanzada. Los inhibidores de la colinesterasa tienen poco o ningún beneficio para la mayoría de los síntomas conductuales de la demencia excepto en pacientes con demencias con cuerpos de Lewy.

Actuación sobre los neurotransmisores multimodales (noradrenalina, serotonina y dopamina) para el tratamiento sintomático de la agitación en la enfermedad de Alzheimer

El brexpiprazol es un antagonista/agonista parcial de la serotonina-dopamina-noradrenalina (presentado en el Capítulo 5 como uno de los fármacos aprobados para el tratamiento de la psicosis (Figura 5-57) y en el capítulo 7 como uno de los fármacos para potenciar los ISRS/IRSN en el tratamiento de la depresión mayor unipolar. Este agente combina varios mecanismos simultáneos para contrarrestar la excesiva actividad de la red de agitación en la EA: en concreto, por su conocida acción de agonista parcial de dopamina D., combinada con la acción de agonista parcial de 5HT,, y 5HT,,, así como por sus acciones adicionales relativamente únicas que bloquean los receptores α,- y α,- adrenérgicos (Figura 5-57 y Figura 12-47). A pesar de que el brexpiprazol tiene una advertencia de mortalidad aumentada en la psicosis relacionada con la demencia, el uso de este agente para la agitación en la EA y en dosis inferiores a las generalmente utilizadas para tratar la psicosis en la esquizofrenia puede proporcionar un mayor margen de seguridad, sobre todo porque es la hipotética sinergia de sus cinco acciones lo que lleva a una eficacia terapéutica en la agitación de la EA (Figura 12-47).

La inhibición descendente evita la sobreestimulación de la red de agitación: respuesta emocional

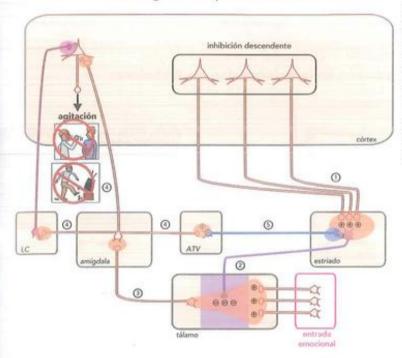


Figura 12-46A La inhibición descendente evita la sobreestimulación de la red de agitación: respuesta emocional. (1) La inhibición cortical descendente se produce cuando las neuronas de glutamato del córtex liberan glutamato en el estriado. (2) Esto estimula la liberación de GABA en el tálamo, que filtra la entrada emocional. (3) Así, la producción talámica hacia la amigdala lleva a (4) una producción controlada hacia el locus coeruleus (LC) y el córtex y no genera una respuesta emocional reflexiva. La producción controlada hacia el área tegmental ventral (ATV) lleva igualmente a (5) la producción controlada de la dopamina del ATV al estriado.

La neurodegeneración en la demencia compromete la inhibición descendente: respuesta emocional

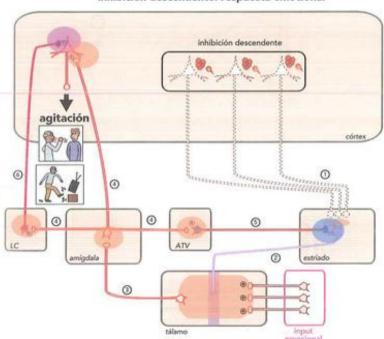


Figura 12-46B La neurodegeneración en la demencia compromete la inhibición descendente: respuesta emocional. (1) La acumulación de placas βA y ovillos tau destruye las neuronas de glutamato que se proyectan al estriado y, por tanto, reduce la inhibición cortical descendente. (2) El input de GABA al tálamo es insuficiente y el input emocional no es adecuadamente filtrado. (3) La producción talámica excesiva hacia la amigdala da lugar a (4) una producción excesiva hacia el locus coeruleus (LC), el córtex y el área tegmental ventral (ATV). (5) La dopamina se libera desde el ATV hacia el estriado, reduciendo aún más el filtro talámico y contribuyendo a una respuesta emocional reflexiva. (6) La noradrenalina se libera desde el locus coeruleus (LC al córtex, contribuyendo a una respuesta emocional reflexiva.

En concreto, al reducir la producción de dopamina del área tegmental ventral (ATV) desencadenada por la activación de la amígdala, esto llevaría a mejorar el filtrado del input emocional (mostrado en la Figura 12-46B). Además, las acciones multimodales del brexpiprazol tienen varios puntos de interacción para contrarrestar la producción cortical excesiva de las neuronas piramidales supervivientes que impulsan la agitación motora y emocional (Figura

El tratamiento multimodal monoaminérgico reduce la agitación en la enfermedad de Alzheimer

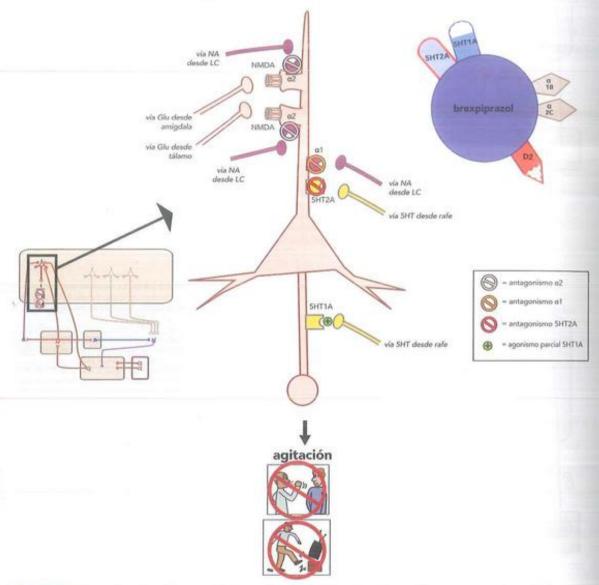


Figura 12-47 Tratamiento multimodal monoaminérgico para la agitación. El brexpiprazol tiene múltiples mecanismos farmacológicos que pueden hipotéticamente funcionar de forma sinérgica para reducir la agitación. El bloqueo de la activación por noradrenalina (NA) desde la producción del locus coeruleus (LC) en los receptores postsinápticos $\alpha_{\rm x}$, y $\alpha_{\rm i}$ en las dendritas de las neuronas piramidales debería reducir la excitación y las respuestas emocionales. También se debería combien el bloqueo de la excitación normal de la serotonina mediante acciones antagonistas en los receptores ${\rm SHT_{ph}}$ y el aumento de la inhibición normal de la serotonina mediante acciones agonistas parciales en los receptores ${\rm SHT_{ph}}$ para reducir los impulsos límbicos a las respuestas motoras y emocionales de la agitación.

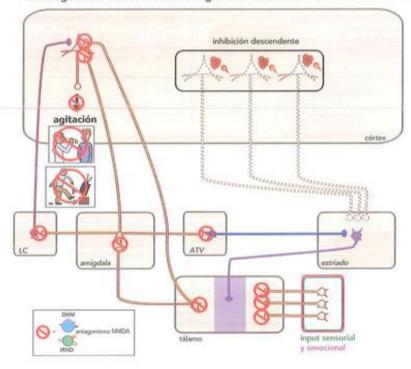
12-47). El bloqueo de activación por noradrenalina de la producción desde el *locus coeruleus* en los receptores postsinápticos α_{2,2} y α, de las dendritas de las neuronas piramidales debería reducir la agitación y las respuestas emocionales (Figura 12-47); también debería combinarse el bloqueo de la excitación normal de la serotonina mediante acciones antagonistas en los receptores 5HT_{2A} y la potenciación de la inhibición normal de la serotonina por acciones agonistas parciales en los receptores 5HT_{1A} para reducir los impulsos límbicos a las respuestas motoras y de agitación (Figura 12-47). El brexpiprazol está aprobado para su uso en la esquizofrenia y la depresión, y está en fase de pruebas clínicas para la agitación en la EA.

Actuación sobre el glutamato para el tratamiento sintomático de la agitación en la enfermedad de Alzheimer

La producción excesiva de glutamato en los circuitos de memoria ya se ha expuesto en las Figuras 12-37A, 12-37B y 12-37C; véase también la Figura 4-52D y el Capítulo 4. Aunque el antagonista del glutamato NMDA memantina ha demostrado su eficacia en el tratamiento sintomático de la cognición/memoria en la EA, no se ha probado sistemáticamente en la agitación de la EA. Además, el uso generalizado de la memantina no sugiere ninguna evidencia anecdótica de su eficacia en la agitación, tal vez porque es uno de los receptores NMDA con una potencia baja.

El dextrometorfano, analizado en el Capítulo 7 sobre fármacos para la depresión y e ilustrado en la Figura 7-84, logra un bloqueo más sólido sobre los receptores NMDA. Como se menciona en el Capítulo 7, existen múltiples formas de dextrometorfano en fase de ensayo, incluyendo un derivado deuterado, así como combinaciones de dextrometorfano con uno u otro de los dos inhibidores del CYP450 2D6, bupropión o quinidina. La formulación del dextrometorfano con el inhibidor del CYP450 2D6 y el inhibidor de la recaptación de noradrenalina-dopamina (IRND) (también conocida como AXS-05; Figura 7-84) presenta resultados prometedores en el trastorno depresivo mayor y la depresión resistente al tratamiento (ver Capítulo 7 sobre el tratamiento de los trastornos del humor) y en agitación de la EA (mencionado aquí e ilustrado en la Figura 12-48). Aunque existen varios mecanismos terapéuticos de combinaciones del dextrometorfano, es probable que la acción antagonista del NMDA sea la forma en que este fármaco actúa para mitigar la agitación en la EA. Hipotéticamente, el dextrometorfano-bupropión bloquea la salida excesiva de glutamato excitatorio de la red de agitación que conduce a la agitación motora-(Figura 12-45B) y la agitación emocional (Figura 12-46B) mediante el bloqueo de los receptores NMDA en el córtex, el tálamo, la amigdala, el área tegmental ventral y el locus coeruleus (Figura 12-48). El dextrometorfano combinado

El antagonismo NMDA reduce la agitación en la enfermedad de Alzheimer Figura 12-48 Tratamiento con



antagonistas de NMDA para la agitación. El antagonista del NMDA dextrometorfano (DXM), en combinación con el inhibidor de la recaptación de noradrenalinadopamina (IRND) bupropión, está siendo probado como tratamiento de la agitación. Hipotéticamente, el dextrometorfano-bupropión bloquea el exceso de glutamato excitatorio de la red de agitación que conduce a la agitación motora y emocional al bloquear los receptores NMDA en el córtex, el tálamo, la amigdala el área tegmental ventral (ATV) y el locus coeruleus (LC).

con quinidina está aprobado para el tratamiento del afecto pseudobulbar, y el dextrometorfano y sus derivados combinados con bupropión o quinidina se encuentran en fase de prueba para el para el trastorno depresivo mayor, la depresión resistente al tratamiento y para la agitación en la EA.

Tratamiento de la depresión en la demencia

Existe una asociación bien establecida entre la depresión y la demencia; sin embargo, la naturaleza exacta de esta relación intrincada no se entiende del todo (Figura 12-49). Los individuos con trastorno depresivo mayor suelen quejarse de problemas de memoria (lo que se denomina pseudodemencia, cuando se da en personas mayores), que a veces puede revertirse con un tratamiento antidepresivo, pero la depresión también puede ser un síntoma prodrómico intratable o factor de riesgo de una demencia inevitable (Figura 12-49). De hecho, un historial de trastorno depresivo mayor se asocia con un aumento del doble del riesgo de desarrollar una demencia, especialmente una demencia vascular, mientras que el trastorno depresivo mayor con un inicio en una etapa posterior de la vida puede significar un signo prodrómico de la EA. Además, los síntomas de depresión se observan en al menos el 50% de los individuos diagnosticados con demencia, y deben ser tratados siempre que sea posible. Dado que los síntomas de depresión pueden

afectar significativamente a la calidad de vida de los pacientes con demencia y pueden exacerbar el deterioro cognitivo, el tratamiento de los síntomas depresivos utilizando medios no farmacológicos (Tabla 12-9) y/o farmacológicos (Figura 12-50) debe ser una prioridad. Siempre vale la pena probar las intervenciones psicosociales como tratamiento de la depresión en la demencia, pero los fármacos habituales para la depresión discutidos en el Capítulo 7 a menudo no son efectivos en la depresión asociada a la demencia, tal vez porque los circuitos neuronales sobre los que actúan pueden haber degenerado. Para complicar aún más el tratamiento de la depresión en la demencia están los potenciales efectos de exacerbación de la depresión de los medicamentos para dolencias somáticas comunes en la población anciana, así como las interacciones potenciales de tales medicamentos con los antidepresivos estándar. En cuanto al tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor en pacientes con demencia, los ISRS. incluyendo sertralina, citalopram, escitalopram, y la fluoxetina han mostrado una eficacia limitada (ver Capítulo 7 sobre estos y otros fármacos para la depresión). En general, el tratamiento antidepresivo a largo plazo de la depresión se ha asociado a un menor riesgo de demencia, una mejora de la cognición y una tasa de deterioro más lenta en pacientes ancianos con demencia. Los datos no son concluyentes en

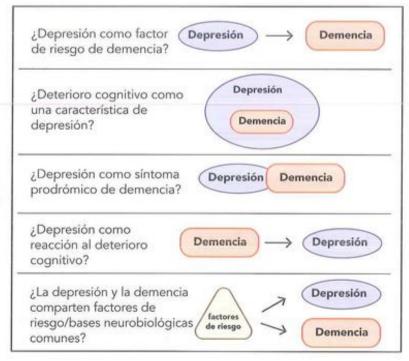


Figura 12-49 Asociaciones hipotéticas entre la depresión y la demencia. Está bien establecido que existe una asociación entre la depresión y la demencia; sin embargo, la naturaleza exacta de esta intrincada relación no se comprende del todo.

cuanto a su eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en la demencia; sin embargo, los ISRS (por ei., citalopram, pero tiene prolongación del QT; escitalopram, tiene eficacia similar sin prolongación del OT) pueden tener cierta aplicabilidad adicional para mejorar la agitación y comportamientos inadecuados en pacientes con demencia. Aunque se consideran relativamente tolerables, los ISRS pueden estar asociados a un aumento de las caídas y la osteoporosis y pueden tener interacciones con otros medicamentos. Además, los ISRS pueden empeorar algunos síntomas de la enfermedad de Parkinson, como el síndrome de las piernas inquietas, los movimientos periódicos de las extremidades y trastornos del sueño REM. Por lo tanto, si se considera necesario probar un ISRS (o cualquier otro medicamento antidepresivo), se debe utilizar la dosis más baja eficaz y se debe realizar un seguimiento continuo.

Otro agente para tratar la depresión en la demencia es la trazodona, que bloquea el transportador de serotonina a dosis antidepresivas (véase el Capítulo 7 y las Figuras 7-44 y 7-45). La trazodona también tiene efectos sobre los receptores de serotonina 2A y 2C, histamina H1 y propiedades antagonistas α1-adrenérgicas (Figuras 7-44 y 7-45), lo que puede hacer que sea muy sedante. A dosis bajas, la trazodona no bloquea adecuadamente la serotonina, pero conserva sus otras propiedades (Figura 7-46). Dado que la trazodona tiene una vida media relativamente corta

(6-8 horas), si se administra una sola vez al día por la noche, especialmente a dosis bajas, puede mejorar el sueño sin tener efectos diurnos. La utilidad de la trazodona en el tratamiento de los sintomas conductuales en pacientes con demencia puede residir más en su capacidad de mejorar el sueño que la depresión. La trazodona también puede mejorar otros síntomas conductuales de la demencia, especialmente en DFT, pero no especialmente en la EA.

La vortioxetina (Capítulo 7 y Figura 7-49) en particular puede mejorar la función cognitiva en la depresión, especialmente la velocidad de procesamiento (Figura 7-50), al igual que algunos IRSN como la duloxetina (Figura 7-29) en los ancianos con depresión. Sin embargo, estos efectos procognitivos no han sido demostrado específicamente en pacientes con demencia que tienen depresión.

Afecto pseudobulbar (risa y llanto patológicos)

El afecto pseudobulbar (APB) es un trastorno de la expresión emocional, caracterizado por el llanto o la risa incontrolados, que pueden ser desproporcionados o inapropiados al contexto social. A menudo se confunde con un trastorno del humor pero en realidad es un trastorno de la expresión del afecto, que es incoherente o desproporcionado con el humor. El APB puede acompañar a una serie de enfermedades neurodegenerativas como la EA y otras demencias, esclerosis múltiple, esclerosis

El tratamiento de la depresión

puede ser inefectivo porque...

Intervenciones farmacológicas los circuitos neuronales sobre los que actúan pueden haber degenerado

Intervenciones psicosociales pueden ser difícil de llevar a cabo en personas con deficiencias cognitivas



Figura 12-50 Tratamiento de la depresión en pacientes con demencia. El tratamiento de la depresión en pacientes ancianos con demencia puede ser complicado porque los circuitos neuronales sobre los que actúan las intervenciones farmacológicas para la depresión pueden haber degenerado. Aunque las intervenciones psicosociales son una opción adecuada, pueden ser difícil de llevar a cabo en personas con deficiencias cognitivas.

lateral amiotrófica, así como lesión cerebral traumática, y otras hipotéticamente debidas a la disrupción de las redes de expresión emocional (inhibición descendente; véanse las Figuras 12-44 y 12-46B). El APB puede tratarse con la combinación de dextrometorfano y quinidina (véase la Figura 7-84), presumiblemente debido a las acciones sobre los receptores de glutamato NMDA y o. El dextrometorfano combinado con quinidina o bupropión se presenta como posible tratamiento de la depresión resistente en el Capítulo 7 (Figuras 7-84 y 7-85), y más arriba, en este capítulo, como posible tratamiento de la agitación en la EA (Figura 12-48). Los agentes serotoninérgicos, como los ISRS, también pueden utilizarse "fuera de ficha" para los síntomas de APB en algunos pacientes.

Apatia

La apatía, caracterizada por la disminución de la motivación y comportamiento dirigido a objetivos, acompañada de una menor capacidad de respuesta emocional, afecta al 90% de los pacientes con demencia a lo largo del curso de la enfermedad. La apatía es, de hecho, uno de los síntomas conductuales secundarios más persistentes y frecuentes de la demencia y se ha demostrado que predice el empeoramiento de la enfermedad y se añade a la carga de los cuidadores. Dado el estatus conceptual actual de la apatía como una mezcla de síntomas cognitivos y síntomas del humor, la

definición de la apatía resulta complicada, ya que no sólo es un síntoma de demencia, sino también un síntoma de esquizofrenia (véase el Capítulo 4 sobre esquizofrenia en referencia a los síntomas negativos), y de los episodios depresivos mayores, tanto unipolares como bipolares (véase el Capítulo 6 sobre la depresión para ver la falta de motivación y falta de interés).

El modelo ABC (afectivo/emocional, conductual, cognitivo -del inglés, Affective/emotional, Behavioral, Cognitive) de la apatía clasifica tres tipos de apatía, que, hipotéticamente, pueden relacionarse con déficits en diferentes regiones cerebrales, así como a sus conexiones con los centros de recompensa en los ganglios basales (Figura 12-51). Otra subtipificación es:

- falta de iniciativa
- falta de interés
- embotamiento emocional

Pero independientemente de cómo se caracterice, existe un consenso en que la falta de motivación es la base de la apatía. La falta de motivación se asocia con:

- la falta de un comportamiento dirigido a un objetivo (ya sea espontáneo o en reacción al entorno)
- la falta de actividad cognitiva dirigida a un objetivo, que suele manifestarse como pérdida de interés
- falta de expresión emocional espontánea o reactiva, a menudo caracterizada como embotamiento emocional

Posibles neurocircuitos y tratamiento de la apatía

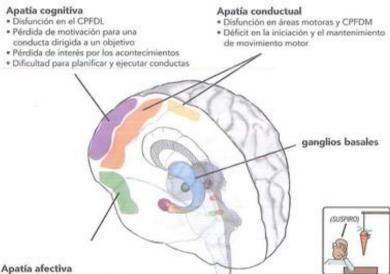


Figura 12-51 Posibles neurocircuitos y tratamiento de la apatía. El modelo ABC de la apatía categoriza tres tipos de apatía, que hipotéticamente pueden vincularse a déficits en diferentes regiones del cerebro, así como sus conexiones con los centros de recompensa en los ganglios basales. CPFDL: córtex prefrontal dorsolateral; CPFDM: córtex prefrontal dorsomedial; CPFVM: córtex prefrontal ventromedial; COF: corteza órbitofrontal.

- · Disfunción en CPFVM y COF
- · Incapacidad de utilizar el contexto emocional para guiar la conducta
- Embotamiento emocional
- * Alteración de las interacciones sociales

Todas estas descripciones integran la noción de falta de conductas y emociones espontáneas con reactividad al entorno, a menudo lo contrario de lo que se observa en la agitación (véase la Tabla 12-8). La presentación clínica de la apatía a menudo difiere entre los distintos tipos de demencias; por ejemplo, la apatía afectiva es más común en la variante conductual de la DFT en comparación con la EA. Tanto los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos como los colinérgicos parecen estar implicados en los distintos tipos de apatía; por lo tanto, los posibles tratamientos incluyen agonistas de la dopamina como el bupropión, la levodopa y estimulantes, así como inhibidores de la colinesterasa, pero ninguno está aprobado para este uso y ninguno presenta una eficacia particularmente sólida.

Una de las principales razones por las que los fármacos utilizados para la depresión no funcionan bien en la apatía de la demencia es que la apatía no es una depresión. Es decir, la culpa, la inutilidad y la desesperanza, que son los síntomas característicos de la depresión (véase el capítulo 6 y la Figura 6-1), normalmente no están presentes en los pacientes con apatía en la demencia. Cuando el uso de medicamentos para la apatía en la demencia es necesario, los inhibidores de la colinesterasa pueden ser eficaces en algunos pacientes y se consideran de primera línea en la EA, pero podrían funcionar mejor para la prevención de estos síntomas que para su tratamiento una vez que han aparecido. Además, los pacientes con DFT pueden beneficiarse más de los ISRS (por ejemplo, citalopram o escitalopram), o IRSN.

Otros tratamientos para los síntomas conductuales de la demencia

Como se ha mencionado anteriormente y se muestra en la Tabla 12-9 existen varias opciones no farmacológicas para tratar los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia, y dados los riesgos asociados a muchos de los tratamientos farmacológicos, la falta de aprobación de muchos agentes y su relativa falta de eficacia, las intervenciones no farmacológicas deben considerarse siempre de primera línea. Este será también el caso incluso aunque se apruebe la pimavanserina para la psicosis en la demencia por todas las causas, o el brexpiprazol y el dextrometorfano-bupropión para la agitación en la EA. Es especialmente importante tener en cuenta que el dolor físico, la infección o la irritación

local pueden ser la causa subyacente de muchos síntomas conductuales secundarios en pacientes con demencia. Al igual que los animales domésticos o los niños pequeños, un paciente con demencia puede no ser capaz de expresar o describir el dolor físico que experimenta; por lo tanto, depende de los médicos y cuidadores avezados en identificar y tratar las causas del dolor que pueden provocar síntomas neuropsiquiátricos, como la agitación y la depresión, en pacientes con demencia. Si el dolor contribuye a los síntomas conductuales, los medicamentos psicotrópicos pueden tener poco efecto, mientras que aliviar el origen del dolor puede ser bastante eficaz. Por ejemplo, el tratamiento con acetaminofeno simple (paracetamol) puede mejorar a veces la agitación. Del mismo modo, hay que reconocer y abordar otros orígenes modificables de síntomas conductuales (por ejemplo, aburrimiento, exceso de estimulación, etc.).

RESUMEN

El tipo de demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer (EA) y la principal teoría de su etiología se basa en la hipótesis de la cascada de amiloide. También se recogen aquí de manera más escueta otros tipos de demencia, como la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia en enfermedad de Parkinson y la demencia frontotemporal, así como sus diferentes patologías, presentaciones clínicas y resultados de neuroimagen. Los nuevos criterios diagnósticos ahora proponen tres fases para la enfermedad de Alzheimer: asintomática, deterioro cognitivo leve y demencia. Los principales esfuerzos en investigación se desmarcan de la búsqueda de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad que podrían detenerla o incluso revertirla interfiriendo en la acumulación de amiloide en el cerebro ya que han fracasado en los últimos 30 años. Los principales tratamientos actuales para la EA incluyen el tratamiento sintomático de la memoria y la cognición con los inhibidores de la colinesterasa, basados en la hipótesis colinérgica de la amnesia, y la memantina, un antagonista del NMDA, basado en la hipótesis del glutamato del deterioro cognitivo. Entre los nuevos tratamientos pendientes de aprobación se incluyen el antagonista 5HT,,, pimavanserina, para el tratamiento sintomático de la psicosis relacionada con la demencia, y brexpiprazol y dextrometorfano-bupropión para el tratamiento sintomático de la agitación en la EA.

13 Impulsividad, compulsividad y adicción

Impulsividad y compulsividad 538
Circuitos neuronales y trastornos impulsivoscompulsivos 539
Teoría dopaminérgica de la adicción: El circuito
mesolímbico dopaminérgico como la vía final común
de la recompensa 542
Adicciones a sustancias 544
Estimulantes 544
Nicotina 547
Alcohol 553
Hipnóticos sedantes 556
¿Opiáceos u opioides? 559
Cannabis 563

Alucinógenos 567
Empatógenos 569
Disociativos 569
¿Abusar hasta la abstinencia? 571
¿Disociación "terapéutica", alucinaciones y empatía? 574
Adicciones conductuales 575
Trastorno de ingesta compulsiva 575
Otras adicciones conductuales 575
Trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos asociados 576
Trastornos del control de los impulsos 577
Resumen 578

La impulsividad y la compulsividad son síntomas en intersección en muchos trastornos psiquiátricos. Ya hemos visto algunas condiciones con impulsividad, como la manía (Capítulo 4), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH; capítulo 11), y la agitación en la demencia (Capítulo 12). Otros trastornos en los que la impulsividad y/o la compulsividad son características fundamentales se presentan en este capítulo. Las descripciones clínicas completas y los criterios formales para el diagnóstico de las numerosas entidades diagnósticas conocidas que se presentan aquí deben obtenerse por medio de la consulta de las fuentes de diagnóstico y referencia. Aquí hacemos hincapié en lo que se conoce o se hipotetiza sobre los circuitos cerebrales y los neurotransmisores que intervienen en la impulsividad y la compulsividad, y cómo la participación de los neurotransmisores en diversos nodos de las redes de impulsividad/compulsividad puede dar lugar a tratamientos psicofarmacológicos con éxito.

IMPULSIVIDAD Y COMPULSIVIDAD

La impulsividad puede definirse como una predisposición a reacciones rápidas e imprevistas ante estímulos internos o externos, con poca consideración de las consecuencias negativas de estas reacciones. En cambio, la compulsividad se define como la ejecución de un comportamiento repetitivo y disfuncional que no tiene una función adaptativa. El comportamiento compulsivo se realiza de

forma habitual o estereotipada bien de acuerdo con reglas rigidas o como medio para evitar consecuencias negativas percibidas. Estos dos constructos sintomáticos pueden diferenciarse mejor por la forma en que fallan a la hora de controlar impulsos: la impulsividad como la incapacidad para dejar de iniciar acciones, y la compulsividad como la incapacidad para dejar de iniciar acciones en curso. Estos constructos se han considerado históricamente como diametralmente opuestos, asociándose la impulsividad con la búsqueda de riesgos y la compulsividad con la evitación del daño. En la actualidad se insiste en el hecho de que ambos comparten diferentes formas de inflexibilidad cognitiva que conducen a una profunda sensación de falta de control.

Más concretamente, la impulsividad se define como una actuación sin prever las consecuencias; la falta de reflexión sobre las consecuencias de la conducta propia; la incapacidad de posponer la recompensa, con preferencia por la recompensa inmediata, a una recompensa más beneficiosa pero aplazada; la incapacidad de inhibición motora, a menudo incurriendo en conductas de riesgo; o (menos científicamente) la falta de voluntad para no caer en las tentaciones y estímulos provocadores del entorno. Por otro lado, la compulsividad se define como acciones inadecuadas para determinadas situaciones, pero que, no obstante, persisten y que, a menudo, resultan en consecuencias no deseables. De hecho, la compulsividad se caracteriza por la incapacidad de adaptar la conducta tras un feedback negativo.

Los hábitos son un tipo de compulsividad, y puede considerarse como respuestas desencadenadas

por estímulos del entorno con independencia de la conveniencia actual de las consecuencias de esa respuesta. Mientras que la conducta dirigida a un objetivo está facilitada por el conocimiento y el deseo de sus consecuencias, los hábitos son controlados por estímulos externos a través de asociaciones estímulorespuesta que se graban en los circuitos cerebrales mediante la repetición de la conducta y que se forman después de un entrenamiento considerable, pueden ser activados automáticamente por estímulos, y se definen por su insensibilidad a los resultados. Dado que las acciones dirigidas a un objetivo son relativamente exigentes a nivel cognitivo, puede ser adaptativo confiar en hábitos de la rutina diaria, que se pueden realizar con un minimo de activación consciente. Sin embargo, los hábitos también pueden representar una perseveración desadaptativa de conductas como componentes de diversos trastornos impulsivo-compulsivos (véase Tabla 13-1).

Otra forma de ver la adicción es como un hábito muy parecido a la conducta del perro de Pavlov. Es decir, las conductas de búsqueda y consumo de drogas pueden verse como respuestas condicionadas a los estímulos condicionados de estar cerca de personas, lugares o artículos asociados a las drogas, o tener craving (ansia por el consumo) y abstinencia. Cuando se es adicto, la búsqueda y el consumo de drogas son respuestas automáticas, irreflexivas y condicionadas que ocurren de forma casi refleja ante los estímulos condicionados, al igual que los perros de Pavlov comenzaban a salivar en respuesta a una campana asociada a la comida. Cuando este condicionamiento estímulo-respuesta se desboca en adicción, no cumple con un propósito adaptativo de ahorrar esfuerzos cognitivos en la realización de tareas rutinarias. En cambio, el "hábito" de la adicción a las drogas se convierte en una forma perversa de aprendizaje: ;casi como si se aprendiera a tener un trastorno psiquiátrico!

CIRCUITOS NEURONALES Y TRASTORNOS IMPULSIVOS-COMPULSIVOS

Se cree que la impulsividad y la compulsividad son facilitadas por componentes neuroanatómicos y neuroquímicos distintos, pero en muchos aspectos paralelos, del circuito cortico-subcortical (Figuras 13-1 y 13-2). Cuando estas redes son disfuncionales, hipotéticamente dan lugar a una "falta de control" de los pensamientos y conductas. En pocas palabras, la impulsividad y la compulsividad son síntomas que resultan de la dificultad del cerebro para decir "no".

¿Por qué los impulsos y las acciones compulsivas no pueden ser detenidos en diversos trastornos psiquiátricos? En el Capítulo 12 se ofrece una explicación muy simplificada, que se ilustra en las Figuras 12-43 y 12-44, las cuales muestran o bien demasiado impulso emocional "ascendente" o muy poca inhibición cortical "descendente" de estos impulsos. En la enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, se cree que la impulsividad que da lugar a la agitación se debe principalmente a la neurodegeneración de los controles descendentes (véase el capítulo 12 y las Figuras 12-45B y 12-46B). En el TDAH, la impulsividad, especialmente la impulsividad motora, se cree que se

Tabla 13-1 Trastornos impulsivo-compulsivos

Adicciones a sustancias

Cannabis

Nicotina

Alcohol

Opioides

Estimulantes

Alucinógenos

Empatógenos

Disociativos

Adicciones conductuales

Trastorno por atracón

Trastorno del juego

Trastomo de juego por Internet

Trastornos relacionados con el trastorno obsesivocompulsivo

Trastorno obsesivo-compulsivo

Trastorno dismórfico corporal

Tricotilomania

Hurgar en la piel

Acaparamiento

Compras

Hipocondría

Somatización

Trastornos del control de los impulsos

Agitación en la enfermedad de Álzheimer Impulsividad motora y conductual en el TDAH Trastornos del estado de ánimo

Conductas provocadoras en la manía

Trastorno de desregulación del humor disruptivo

Piromanía

Cleptomanía

Parafilias

Trastorno hipersexual

Trastornos del espectro autista

Síndrome de Tourette y trastornos por tics

Trastornos de movimientos estereotipados

Trastorno límite de la personalidad

Autolesiones y comportamientos parasuicidas

Trastorno de la conducta

Trastorno antisocial de la personalidad

Trastorno negativista desafiante

Trastorno explosivo intermitente

Agresión y violencia:

impulsivo

psicótico

psicopático

Impulsividad y recompensa

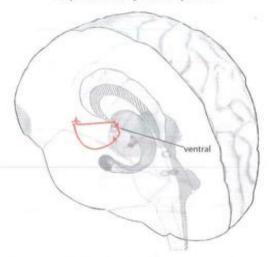


Figura 13-1 Circuito de impulsividad y recompensa. El circuito "ascendente" que dirige la impulsividad (mostrado en rosa) tiene proyecciones desde el estriado ventral al tálamo, desde el tálamo al córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) y desde el CPFVM de vuelta al estriado ventral. Este circuito normalmente está modulado de forma "descendente" desde el córtex prefrontal (CPF). Si este sistema de inhibición de respuesta descendente es inadecuado o queda saturado por actividad desde el estriado ventral ascendente, pueden originarse conductas impulsivas.

debe a retraso en el desarrollo neurológico o ausencia de controles corticales descendentes (véase el Capítulo 11 y las Figuras 11-17 a 11-21). En una amplia variedad de otros trastornos que se comentan a continuación, el problema puede estar en cualquier punto de dos circuitos corticoestriatales paralelos, concretamente, de dos nodos estriatales (uno impulsivo y el otro compulsivo), que impulsan estas conductas, o en dos nodos corticales prefrontales correspondientes, que los frenan (Figuras 13-1 y 13-2). El solapamiento entre estas dos redes paralelas existe de tal forma que un problema en el circuito impulsivo puede derivar en un problema en el circuito compulsivo y viceversa, lo que da lugar al concepto de "trastornos impulsivos-compulsivos", todos los cuales tienen este ámbito sintomático una de sus características principales. Estas condiciones psiquiátricas incorporan una amplia gama de trastornos, desde el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) hasta las adicciones, y otros muchos (Tabla 13-1). Aunque hay múltiples ámbitos sintomáticos importantes en estas condiciones que distinguen a unos de otros, todos pueden estar relacionados con la impulsividad y/o la compulsividad desordenadas, y es el ámbito común de su psicopatología lo que aquí abordamos.

Neuroanatómicamente, la impulsividad y la compulsividad se muestran con circuitos neuronales diferentes: la impulsividad como el sistema de aprendizaje

Compulsividad e inhibición de la respuesta motora

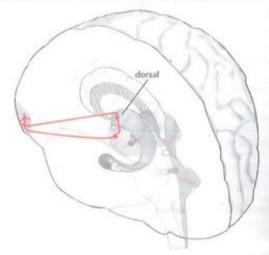


Figura 13-2 Circuito de compulsividad e inhibición de la respuesta motora. El circuito "ascendente" que dirige la compulsividad (mostrado en rosa) tiene proyecciones desde el estriado dorsal al tálamo, desde el tálamo al córtex orbitofrontal (COF) y desde el COF de vuelta al estriado dorsal. Este circuito del hábito puede ser modulado de forma "descendente" desde el COF, pero si el sistema de inhibición de respuesta descendente es inadecuado o queda saturado por la actividad desde el estriado dorsal, puede originarse una conducta compulsiva.

de acción-resultado ventralmente dependiente (Figura 13-1) y la compulsividad como un sistema de hábitos, que es dorsal (Figura 13-2). Muchas conductas empiezan como impulsos en el circuito ventral de recompensa y motivación (Figura 13-1). Con el tiempo, sin embargo, algunas de estas conductas migran dorsalmente (Figura 13-2) debido a una sucesión de neuroadaptaciones y neuroplasticidad que se basa en el sistema de hábitos por medio del cual un acto impulsivo finalmente se vuelve compulsivo (Figuras 13-2 y 13-3). Este proceso natural puede tener un valor adaptativo en la vida cotidiana, liberando al cerebro para dedicar sus esfuerzos a actividades novedosas y cognitivamente exigentes. Sin embargo, cuando desboca hipotéticamente en una plévade de trastornos psiquiátricos (Tabla 13-1), el objetivo es detener o invertir esa espiral de información desde el circuito neuronal impulsivo al circuito del "hábito" compulsivo. Desgraciadamente, hay relativamente pocos tratamientos de alta eficacia para los trastornos impulsivoscompulsivos. En el Capítulo 11 hemos abordado los tratamientos eficaces para el TDAH, y para la agitación en la enfermedad de Alzheimer, en el Capítulo 12. Aquí revisamos la neurobiología hipotéticamente compartida de muchos otros trastornos impulsivos-compulsivos y discutiremos los tratamientos disponibles para algunos de estos trastornos.

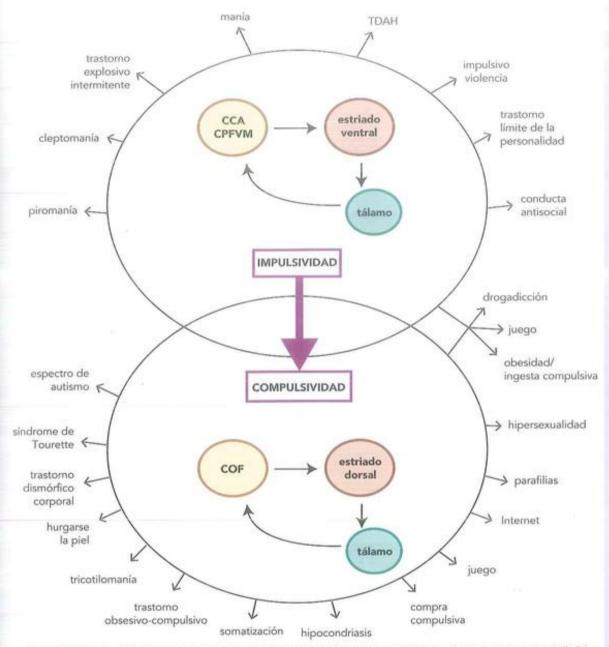


Figura 13-3. Constructo de trastorno impulsivos-compulsivos. La impulsividad y la compulsividad se observan en una gran variedad de trastornos psiquiátricos. La impulsividad puede considerarse como la incapacidad de detener el inicio de acciones e implica un circuito cerebral centrado en el estriado ventral y vinculado al tálamo, al córtex prefrontal ventromedial (CPFVM) y al córtex cingulado anterior (CCA). La compulsividad puede considerarse como la incapacidad de poner fin a las acciones en curso e hipotéticamente implica un circuito cerebral centrado en el estriado dorsal y vinculado al tálamo y al córtex orbitofrontal (COF). Los actos impulsivos, como el consumo de drogas, el juego y la sobrealimentación, pueden volverse compulsivos debido a los cambios neuroplásticos que afectan al sistema dorsal del hábito y que, en teoría, hacen que los impulsos del circuito ventral migren al circuito dorsal.

Teoría dopaminérgica de la adicción: El circuito mesolímbico dopaminérgico como la vía final común de la recompensa

Una de las principales teorías de la adicción durante más de 40 años ha sido la teoría dopaminérgica, que propone que la vía final común de refuerzo y recompensa en el cerebro para cualquier cosa placentera es la vía mesolímbica (Figura 13-4). Esta teoría es una simplificación un tanto excesiva y quizás sea más aplicable a las sustancias que causan los mayores efectos sobre la liberación de dopamina, especialmente los estimulantes y la nicotina, pero menos para la marihuana y los opioides. La vía mesolímbica de la dopamina es familiar para los lectores, ya que es el

mismo circuito cerebral presentado en el Capítulo 4 sobre la psicosis, y se cree que es excesivamente activo en la psicosis, lo que mediaría los síntomas positivos de la esquizofrenia y también la motivación y la recompensa (véanse las Figuras 4-14 a 4-16). Incluso hay quienes consideran que este es el "centro del placer hedonista" del cerebro y que la dopamina es el "neurotransmisor del placer hedonista". Hay muchas formas naturales de provocar la liberación de dopamina por las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, que van desde los logros intelectuales, a logros atléticos, disfrutar de una buena sinfonía, o experimentar un orgasmo. Estos son los llamados "subidones naturales" (Figura 13-4).

Recompensa: vía mesolímbica de DA núcleo accumbens "subidones naturales" "subidones" inducidos por conductas

Figura 13-4 La dopamina es fundamental para la recompensa. La dopamina (DA) ha sido reconocida desde hace mucho como el actor principal en la regulación del refuerzo y la recompensa. Específicamente, la vía mesolímbica desde el área tegmental ventral (ATV) al núcleo accumbens parece ser crucial para la recompensa. Las actividades de recompensa natural, como grandes logros o disfrutar de una buena comida, pueden provocar un rápido y sólido aumento de DA en la vía mesolímbica. Las drogas de abuso también causan liberación de DA en la vía mesolímbica. De hecho, las drogas de abuso a menudo aumentan la dopamina de una manera más explosiva y placentera de lo que ocurre naturalmente.

Los inputs o entradas de información a la vía mesolímbica que media estos "subidones naturales" incluven la "farmacia" más increíble de sustancias que se producen naturalmente: desde la propia morfina/ heroína cerebral (endorfinas), la propia marihuana cerebral (anandamida), la propia nicotina cerebral (acetilcolina), hasta la propia cocaína y anfetamina

cerebral (la dopamina en sí misma) (Figura 13-5). Así, se formó la idea de que todas las drogas de abuso -así como muchas conductas maladaptativas como el juego, los atracones, el uso de Internet -tienen una via final común de provocar placer. Esto sucede al provocar la liberación de dopamina en la vía mesolímbica de una manera que a menudo es

Regulación de la recompensa mesolímbica por los neurotransmisores

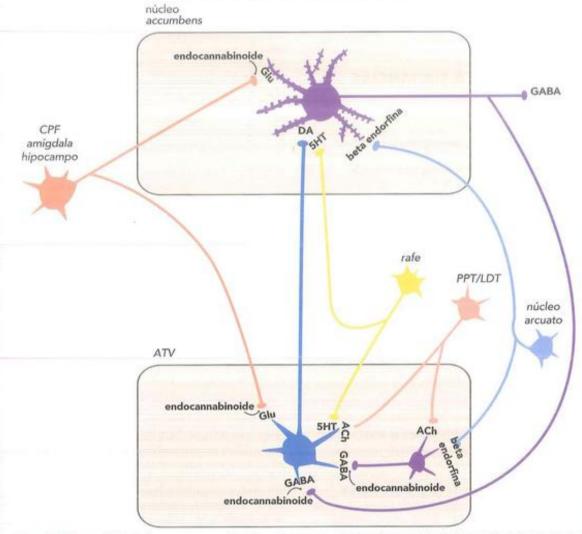


Figura 13-5 La regulación de la recompensa mesolímbica por los neurotransmisores. Se cree que la vía final común de la recompensa en el cerebro es la vía dopaminérgica mesolímbica. Esta vía es modulada por muchas sustancias naturales en el cerebro para entregar el refuerzo normal a las conductas adaptativas (como comer, beber, el sexo) y producir entonces los "subidones naturales", como sentimientos de alegría o logros. Estas entradas de neurotransmisores al sistema de la recompensa incluyen la morfina/heroína del propio cerebro (por ej., endorfinas tales como la encefalina), el cannabis/marihuana del propio cerebro (por ej., la anandamida), la nicotina del propio cerebro (por ej., la acetilcolina) y la cocaína/anfetamina del propio cerebro (por ej., la dopamina en si misma), entre otras. Las numerosas drogas de abuso psicotrópicas que se dan en la naturaleza se saltan los neurotransmisores del propio cerebro y estimulan directamente los receptores del cerebro en el sistema de la recompensa, causando la liberación de dopamina y un climax artificial consecuente. Así, el alcohol, los opiáceos, los estimulantes, la marihuana, las benzodiacepinas, los hipnóticos sedantes, los alucinógenos y la nicotina afectan a este sistema dopaminérgico mesolimbico.

más explosiva y placentera que la que se produce naturalmente. En esta formulación, las sustancias farmacológicas esquivan a los neurotransmisores propios del cerebro y estimulan directamente a los propios receptores de estas mismas sustancias, provocando que se libere dopamina. Dado que el cerebro ya utiliza neurotransmisores que se asemejan a las drogas de abuso, no es necesario obtener la recompensa de forma natural, ya que se puede conseguir una recompensa mucho más intensa a corto plazo y a demanda de una droga de abuso que de un subidón con el sistema natural del cerebro. Sin embargo, a diferencia de un subidón natural, una recompensa inducida por una droga puede iniciar la diabólica sucesión de neuroadaptación a la formación de

ADICCIONES A SUSTANCIAS

La adicción es una enfermedad horrible. Lo que empieza como una diversión y una mayor liberación de dopamina en el estriado ventral con una mayor actividad del córtex cingulado anterior (CCA) y recompensa termina con el lugar de control en el circuito del hábito como un impulso compulsivo, automático y poderoso para conseguir drogas, que resulta prácticamente irresistible. Dado que actualmente se desconoce qué mecanismos de tratamiento pueden suprimir el circuito perverso del hábito que toma el mando sobre el control de la conducta en el adicto, los tratamientos para la adicción son escasos y poco eficaces. Lo que se necesita son tratamientos capaces de arrebatarle el control al circuito del hábito y devolverlo al control voluntario, tal vez mediante neuroplasticidad que invierta la migración del control dorsal a ventral, donde las cosas empezaron antes de la adicción.

Una vez adicto, el cerebro ya no es recompensado principalmente por la droga en sí, sino también por la anticipación de la droga y su recompensa. Esto genera comportamientos compulsivos de búsqueda de drogas que son en sí mismos gratificantes. Es decir, algunos estudios sugieren que las neuronas dopaminérgicas que terminan en el estriado ventral (Figura 13-1) realmente de hecho dejan de responder al reforzador primario (es decir, tomar la droga, comer la comida, apostar en el juego) y en su lugar las neuronas dopaminérgicas que terminan en el estriado dorsal (Figura 13-2) comienzan a responder a los estímulos condicionados (por ejemplo, manejar la jeringa de heroína, sentir la pipa de crack en la mano, entrar en el casino) antes de que se consuma la droga. Dado que la búsqueda y el consumo de drogas se convierten en los principales impulsos motivacionales, cuando se es adicto, esto explica la excitación y motivación del sujeto adicto cuando busca conseguir drogas, pero se muestra retraído y apático cuando se expone a actividades no relacionadas con las drogas. Cuando el abuso de drogas alcanza esta fase

de compulsividad, es claramente una perseverancia. maladaptativa de la conducta -un hábito y una respuesta condicionada pavloviana, y ya no se trata simplemente de una travesura o de ceder a la tentación.

Estimulantes

Los estimulantes como agentes terapéuticos han sido tratados en el Capítulo 11 sobre el tratamiento del TDAH, Para el tratamiento optimizado del TDAH, la dosis de estimulantes es cuidadosamente controlada para suministrar niveles constantes del fármaco dentro de un rango terapéutico definido (véase el Capítulo 11 v la Figura 11-34). En teoría, esto amplifica la liberación tónica de dopamina (Figura 11-33) para optimizar los efectos terapéuticos del TDAH. Por otro lado, estos mismos estimulantes también pueden utilizarse como drogas de abuso cambiando la dosis y la vía de administración para amplificar la activación dopaminérgica fásica y, por tanto. sus efectos de refuerzo (Figura 11-35). Aunque se cree que las acciones terapéuticas de los estimulantes se dirigen al córtex prefrontal para aumentar la neurotransmisión de noradrenalina y dopamina, a niveles moderados de ocupación del transportador de dopamina (TDA) y de noradrenalina (NAT) (Figura 11-26), los efectos de refuerzo y abuso de los estimulantes se producen cuando los TDA del circuito de recompensa mesolímbico son repentinamente disparados y se bloquean masivamente (Figura 13-6).

La velocidad con que una droga entra en el cerebro dicta el grado de "subidón" subjetivo (Figura 13-7). Esto también se comentó en el Capítulo 11 como una de las propiedades del "misterioso TDA". Esta sensibilidad del TDA a la forma en que se activa, probablemente explica por qué los estimulantes de los que se abusa no suelen ingerirse por vía oral sino que se inhalan, se esnifan, o se inyectan, entrando así en el cerebro de un modo repentino y explosivo, para optimizar su naturaleza reforzadora. La absorción oral reduce las propiedades de refuerzo de los estimulantes porque la velocidad de entrada en el cerebro es considerablemente más lenta por el proceso de absorción gastrointestinal. La cocaína ni siquiera es activa oralmente, por lo que los consumidores han aprendido a lo largo del tiempo a tomarla intranasalmente, de modo que la droga entra rápidamente en el cerebro, directamente, sin pasar por el hígado y por tanto con un inicio de acción más rápido incluso que con la administración intravenosa. La forma más rápida y consistente de llevar las sustancias hasta el cerebro es fumándolas (cuando son compatibles con esta vía de administración, ya que esto evita el metabolismo de primer paso por el hígado y es como si se administrara la droga mediante bolo intraarterial/intracarótida vía absorción inmediata a lo largo de la extensa área del pulmón. Cuanto más rápido entra la droga en el cerebro, más fuertes son sus efectos de refuerzo (Figura 13-7), probablemente porque esta forma de administración desencadena una activación fásica,

Acciones de los estimulantes en el circuito dopaminérgico mesolímbico

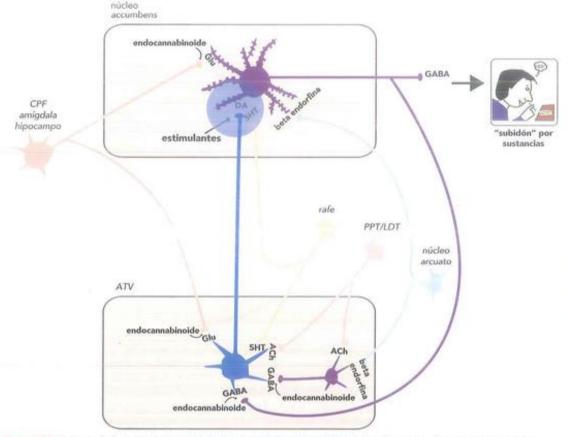


Figura 13-6 Acciones de los estimulantes en el circuito dopaminérgico mesolímbico. Los efectos de refuerzo y el potencial de abuso de los estimulantes se producen cuando se bloquean los transportadores de dopamina (TDA) en el circuito mesolímbico de recompensa, lo que provoca un aumento fásico de la dopamina (DA) en el núcleo accumbens.

el tipo asociado con la recompensa (ver Capítulo 11 y Figura 11-35).

La anfetamina, la metanfetamina y la cocaína son inhibidores del TDA y del NAT. La cocaína también inhibe el transportador de serotonina (TSER) y es también un anestésico local –que el propio Freud aprovechó para ayudar suavizar el dolor de su cáncer de mandibula y boca. También pudo haber aprovechado la segunda propiedad de la droga, que es producir euforia, reducir la fatiga y crear una sensación de agudeza mental debido a la inhibición de la recaptación de dopamina en el TDA, al menos por un tiempo, hasta que la recompensa inducida por la droga es reemplazada por la compulsividad inducida por esta misma.

Altas dosis de estimulantes pueden provocar temblores, labilidad emocional, inquietud, irritabilidad, pánico y conducta estereotipada repetitiva. A dosis repetitivas incluso más altas, los

estimulantes pueden inducir paranoia y alucinaciones que se asemejan a la esquizofrenia (ver Capítulo 4 y Figuras 4-14 a 4-16) con hipertensión, taquicardia, irritabilidad ventricular, hipertermia y depresión respiratoria. En sobredosis, los estimulantes pueden provocar fallo cardíaco agudo, apoplejía y convulsiones. Con el tiempo, el abuso de estimulantes puede ser progresivo (Figura 13-8). Las dosis iniciales de estimulantes que causan una activación fásica placentera de la dopamina (Figura 13-8A) dan lugar a un condicionamiento de recompensa y adicción con el uso crónico, provocando el craving entre las dosis de estimulantes y la activación tónica residual de la dopamina con una falta de activación dopaminérgica fásica placentera (Figura 13-8B). Una vez que se ha creado la adicción, se necesitan dosis cada vez más altas de estimulantes para conseguir los efectos placenteros de la activación dopaminérgica

Dopamina, farmacocinética y efectos de refuerzo

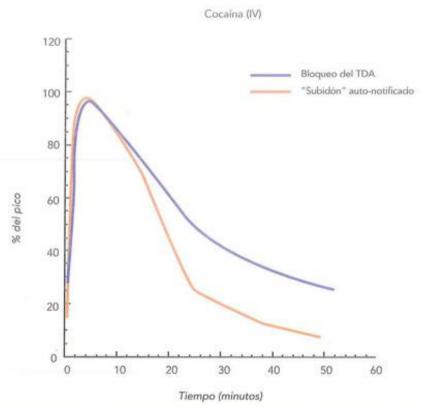


Figura 13-7 Dopamina, farmacocinética y efectos de refuerzo. El uso agudo de una droga causa liberación de dopamina (DA) en el estriado. Sin embargo, el efecto de refuerzo de la droga está en gran medida determinado no solo por la presencia de DA sino también por la tasa de aumento de DA en el cerebro, que a su vez está dictado por la velocidad con que la droga entra y sale del cerebro, actuando sobre el transportador de dopamina (TDA). Un aumento abrupto y amplio de DA (como el causado por drogas de abuso que bloqueen el TDA) replica la activación de DA fásica relacionada con el transporte de información sobre recompensa y saliencia. La tasa de captación de la droga depende de la vía de administración, con administración intravenosa e inhalación que produce la absorción más rápida de la droga, seguida de la administración esnifada. Además, las diferentes drogas de abuso tienen diferentes "valores de recompensa" (es decir, diferentes tasas de aumento de DA) según sus mecanismos de acción individuales.

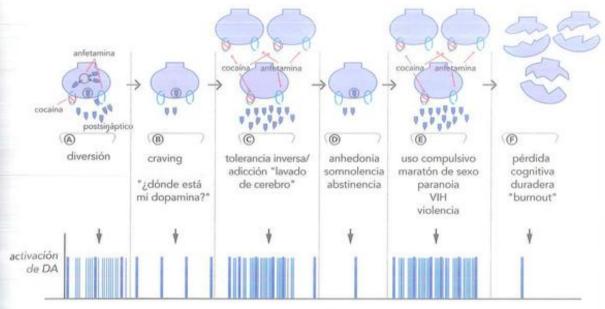
fásica (Figura 13-8C). Desgraciadamente, cuanto más alto es el subidón, más bajo es el bajón, y entre dosis de estimulantes, el individuo experimenta no sólo la ausencia de subidón, sino también síntomas de abstinencia como la somnolencia y la anhedonia (Figura 13-8D). El esfuerzo por combatir la abstinencia, junto con la formación de un hábito. conduce a un consumo compulsivo y, en última instancia, a un comportamiento peligroso con el fin de asegurar el suministro de droga (Figura 13-8E). Por último, puede haber cambios duraderos, si no irreversibles, en neuronas dopaminérgicas, incluida la pérdida a largo plazo de los niveles de dopamina y la degeneración axonal, un estado que clínicamente y patológicamente se denomina convenientemente 'burnout" o quemado (Figura 13-8F).

Estimulantes atípicos

Las "sales de baño" son una forma de estimulante. Su nombre se debe a los esfuerzos por disfrazar estos estimulantes abusables como sales de Epsom comunes que se utilizan para el baño, con un envase similar en forma de polvos, gránulos o cristales blancos o de colores, pero muy diferentes químicamente. Las sales de baño a menudo están etiquetadas como "no aptas para el consumo humano" en un intento de confusión con las sales de Epsom y así poder eludir las leyes de prohibición de estupefacientes.

Las denominadas "sales de baño" son estimulantes sintéticos que suelen incorporar el ingrediente activo metilenodioxipirovalerona (MDPV) aunque también pueden contener mefedrona o metilona.

Progresión del abuso de estimulantes



tiempo

Figura 13-8 Progresión del abuso de estimulantes. (A) Las dosis iniciales de estimulantes como la metanfetamina y la cocaína provocan una liberación de dopamina placentera. (B) Con el uso crónico, el condicionamiento de la recompensa provoca ansia por el consumo - o craving- entre las dosis de estimulantes y una liberación tónica residual de la dopamina con una falta de liberación fásica placentera de la dopamina. (C) En este estado de adicción, se necesitan dosis cada vez más altas de estimulantes para alcanzar los "subidones" placenteros de la liberación fásica de dopamina. (D) Desgraciadamente, cuanto más alto es el "subidón", más bajo es el "bajón", y entre las dosis de estimulantes, el individuo experimenta no sólo la ausencia de "subidón", sino también síntomas de abstinencia como la somnolencia y anhedonia. (E) El esfuerzo por combatir el síndrome de abstinencia puede llevar al consumo compulsivo y a un comportamiento impulsivo y peligroso para conseguir el estimulante. (F) Por último, pueden producirse cambios duraderos, si no irreversibles, en las neuronas dopaminérgicas, como la reducción a largo plazo de los niveles de dopamina y la degeneración axonal, un estado que clínica y patológicamente se denomina convenientemente "burnout" o quemado.

También se los conoce como "abono para plantas" y al igual que otros estimulantes, pueden tener efectos de refuerzo pero también causar agitación, paranoia, alucinaciones, conducta suicida y dolor torácico.

Los inhalantes podrían ser considerados como estimulantes atípicos por ser liberadores directos de dopamina en el núcleo accumbens. La inhalación de humos - "huffing" en inglés- de sustancias como el tolueno, que se encuentra en el disolvente de pintura, los rotuladores, el pegamento, varios aerosoles, e incluso el freón de los aires acondicionados, puede causar una sensación similar a la intoxicación por alcohol, con mareos, aturdimiento y desinhibición; también puede causar problemas de juicio y posiblemente alucinaciones. La inhalación prolongada puede causar depresión, pérdida de peso y daños cerebrales. También puede ser peligrosa a corto plazo, ya que puede provocar la muerte súbita por parada cardiaca, aspiración o asfixia. El freón, en particular, puede causar estos efectos y también puede congelar los pulmones, por lo que es extremadamente peligroso. Las sustancias que se inhalan no aparecen en las pruebas de detección de drogas.

Tratamiento de la adicción a los estimulantes

Lamentablemente, en la actualidad no existen tratamientos farmacológicos aprobados para los adictos a los estimulantes, ya que muchas terapias relacionadas con la dopamina y la serotonina han fracasado. En el futuro, podría haber una vacuna contra la cocaína que elimine la droga antes de que llegue al cerebro, de modo que no existan los efectos de refuerzo que acompañan a la ingesta de la droga.

Nicotina

¿Cómo de frecuente es fumar en la práctica de la psicofarmacología clínica? Algunas estimaciones indican que más de la mitad de todos los cigarrillos son consumidos por pacientes con un trastorno psiquiátrico concurrente y que fumar es la comorbilidad más frecuente entre los pacientes con trastorno mental grave. Se calcula que en torno al 16-20% de la población general fuma (en Estados Unidos), aproximadamente el 25% de las personas que visitan al médico general fuma regularmente, pero que un 40-50% de los pacientes sometidos a alguna práctica psicofarmacológica fuma, incluyendo un 60-85% de los pacientes con TDAH,

esquizofrenia y trastorno bipolar. Desafortunadamente, en la práctica de la salud mental a menudo no se recoge debidamente la historia sobre hábito tabáquico ni se registra como uno de los diagnósticos para fumadores. Solo el 10% aproximadamente de los fumadores comunican que se les haya ofrecido tratamiento de forma proactiva por parte de los psicofarmacólogos u otros clínicos.

La nicotina actúa directamente sobre los receptores colinérgicos de nicotina en los circuitos de la recompensa (Figura 13-9). En el capítulo 12 se explican las neuronas colinérgicas y el neurotransmisor acetilcolina (Ach), y se ilustra en las Figuras 12-24 a la 12-32. La Figura 12-28 ilustra los receptores de nicotina. Existen varios subtipos principales de receptores de nicotina con presencia en el cerebro. El receptor nicotínico α, en las neuronas postsinápticas del córtex prefrontal podría estar relacionado con las acciones pro-cognitivas y de alerta mental de la nicotina, pero no con las acciones adictivas.

Es el subtipo α,β, (comentado aquí e ilustrado en la Figura 13-9) el que sería más relevante para el tabaquismo y la adicción a la nicotina. Es decir, las acciones de la nicotina en los receptores postsinápticos de nicotina α,β, directamente sobre las neuronas DA del área tegmental ventral (ATV) son las que están teóricamente ligadas a la adicción (Figura 13-9), La nicotina también activa indirectamente la liberación de dopamina desde el ATV mediante la activación de los receptores presinápticos nicotínicos en las neuronas glutamatérgicas, lo que causa la liberación de glutamato y, a su vez, la liberación de DA (Figura 13-9). La nicotina también parece desensibilizar a los receptores postsinápticos α,β, en las interneuronas inhibitorias GABAérgicas en el área tegmental ventral (ATV), lo que también lleva indirectamente a la liberación de DA en el núcleo accumbens mediante la desinhibición de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (Figura 13-9).

Los receptores nicotínicos α,β, se adaptan a la liberación pulsátil crónica intermitente de nicotina de una forma que lleva a la adicción (Figura 13-10). Es decir, inicialmente, los receptores α, β, en el estado de reposo se abren por la administración de nicotina, que lleva a la liberación de dopamina y el refuerzo, el placer y la recompensa (Figura 13-10A). Cuando se termina el cigarrillo, estos receptores se desensibilizan, de forma que no pueden funcionar temporalmente reaccionando a la acetilcolina o a la nicotina (Figura 13-10A). En términos de obtener alguna recompensa adicional, uno podría dejar de fumar en este punto. Una interesante pregunta es ¿cuánto dura la desensibilización de los receptores de nicotina? La respuesta parece ser: aproximadamente lo que dura inhalar todas las caladas de un cigarrillo estándar y consumirlo. Por tanto, la longitud de un cigarro no es meramente una casualidad. Acortarlo no

maximiza el placer, alargarlo es un gasto, puesto que los receptores estarán todos desensibilizados en cualquier caso (Figura 13-10A).

El problema para el fumador es que, cuando los receptores se resensibilizan a su estado de reposo, surgen las ansias (craving) y la abstinencia debido a la falta de liberación de más dopamina (Figura 13-10A). Otra cuestión interesante es: ¿cuánto se tarda en resensibilizar los receptores de nicotina? La respuesta parece ser: aproximadamente el tiempo que tarda un fumador entre dos cigarrillos. Para un fumador medio que consume un paquete al día y que está despierto 16 horas, esto supondría 45 minutos, lo que posiblemente explica por qué hay 20 cigarrillos en un paquete (lo suficiente para que un fumador medio mantenga sus receptores de nicotina completamente desensibilizados durante todo el día).

Mantener inactivos todo el tiempo a los receptores de nicotina mediante su desensibilización lleva a las neuronas a intentar superar esta falta de receptores activos regulando al alza el número de receptores (Figura 13-10B). Eso, sin embargo, es inútil, puesto que la nicotina los desensibiliza a todos la siguiente vez que se fuma un cigarro (Figura 13-10C). Además, esta regulación al alza es realmente autodestructiva, puesto que sirve para amplificar el craving que ocurre cuando los receptores extra son resensibilizados a su estado de reposo (Figura 13-10C).

Desde el punto de vista de los receptores, el objetivo de fumar es desensibilizar todos los receptores nicotínicos $\alpha_i \beta_j$, conseguir la máxima liberación de DA, y prevenir el craving. Los escáneres con tomografía por emisión de positrones (PET) de los receptores $\alpha_i \beta_j$ en fumadores humanos confirman que los receptores nicotínicos están expuestos a la suficiente nicotina para que la duración de cada cigarrillo cumpla esto. El craving parece iniciarse al primer signo de la resensibilización de los receptores de nicotina. Por eso lo peor de la resensibilización de los receptores es el craving. Lo mejor desde el punto de vista del fumador es que cuando el receptor se resensibiliza está disponible para liberar dopamina y causar placer o eliminar las ansias y la abstinencia de nuevo.

Tratamiento de la adicción a la nicotina

Tratar la dependencia a la nicotina no es fácil. Hay evidencias de que la adicción a la nicotina comienza con el primer cigarrillo; en animales de experimentación se observan signos persistentes un mes después de la primera dosis (ej., activación del córtex cingulado anterior durante este tiempo tras una sola dosis). El craving empieza durante el primer mes de administración repetida. Quizá es más problemático el hallazgo del "aprendizaje diabólico" que se produce en el consumo de cualquier tipo de sustancia de abuso,

Figura 13-9 Acciones de la nicotina. La nicotina causa directamente la liberación de dopamina en el núcleo accumbens por unión a los receptores nicotínicos postsinápticos $\alpha_i \beta_2$ en las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV). Además, la nicotina se une a los receptores presinápticos nicotínicos α_i de las neuronas glutamatérgicas en el ATV, lo que conduce a cambio a la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. La nicotina también parece desensibilizar los receptores postsinápticos $\alpha_i \beta_2$ en las interneuronas GABA en el ATV; la reducción de la neurotransmisión GABA desinhibe las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas siendo este un tercer mecanismo para aumentar la liberación de dopamina en el núcleo accumbens.

cigarro cigarro reposo abierto, desensibilización liberación de DA iniciación del craving Adaptación de los receptores nicotínicos a4\beta2 regulación al alza desensibilizado crónicamente Adicción y a4\beta2 cigarro cigarro regulado al alza abierto, desensibilización

Refuerzo y receptores nicotínicos a4\beta2

Figura 13-10 Refuerzo y receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$. (A) En estado de reposo los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ están cerrados (izquierda). La administración de nicotína, como al fumar un cigarrillo, produce la apertura del receptor, lo que a su vez conduce a la liberación de dopamina (en medio). La estimulación a largo plazo de estos receptores lleva a su desensibilización, de tal modo que pueden dejar de reaccionar temporalmente a la nicotina (o a la acetilcolina); esto ocurre aproximadamente en el mismo tiempo que se tarda en fumar un cigarrillo (derecha). Cuando los receptores se resensibilizan, inician el craving y el síndrome de abstinencia debido a la falta de liberación de más dopamina. (B) Con la desensibilización crónica, los receptores $\alpha_4\beta_2$ se regulan al alza para compensarlo. (C) Si se continúa fumando, sin embargo, la administración repetida de nicotina continúa llevando a la desensibilización de todos esos receptores $\alpha_4\beta_2$ y entonces la regulación al alza no hace ningún bien. De hecho, la regulación al alza puede llevar a amplificar el craving cuando los receptores extra se resensibilizan a su estado de reposo.

aumento del craving,

conducta de búsqueda de la droga, elección impulsiva, sensibilidad a la recompensa

liberación de DA

C

incluida la nicotina, y que puede ser muy duradero una vez que la exposición se ha suspendido. Algunas evidencias sugieren que estos cambios perduran toda la vida en forma de "memoria molecular" a la nicotina incluso en exfumadores que han permanecido durante mucho tiempo en abstinencia. Uno de los primeros agentes que han probado su efectividad con éxito es la propia nicotina, pero con una vía de administración diferente a la inhalación fumada: chicles, pastillas, espráis nasales, inhaladores, y parches transdérmicos. La liberación de nicotina por estas otras rutas no produce los altos niveles ni los picos pulsátiles que son liberados al cerebro al fumar, así que no son muy reforzadoras, tal como explicamos en relación a la administración de estimulantes (Figura 13-7). Sin embargo, liberaciones alternativas de nicotina pueden ayudar a reducir las ansias debido a una cantidad constante de nicotina que es liberada y presumiblemente desensibiliza un importante número de receptores nicotínicos resensibilizados y con craving.

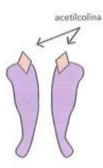
Otro tratamiento para la dependencia de la nicotina es el agonista nicotínico parcial (ANP) vareniclina, un agonista parcial selectivo del receptor nicotínico de acetilcolina α,β, (Figura 13-11 y 13-12). La Figura 13-11 contrasta el efecto de los agonistas nicotínicos parciales (ANP) con los agonistas nicotínicos completos y con antagonistas nicotínicos en los canales catiónicos asociados a los receptores colinérgicos nicotínicos. Los agonistas nicotínicos totales incluyen la acetilcolina, un agonista total de acción corta, y la nicotina, un agonista total de acción larga. Estos abren el canal total y frecuentemente (Figura 13-11, a la izquierda). En contraste, los antagonistas nicotínicos estabilizan el canal en estado cerrado pero no desensibilizan estos receptores (Figura 13-11, a la derecha). Los ANP estabilizan los

canales nicotínicos en un estado intermedio, en el cual no se desensibilizan y donde se abren menos frecuentemente que con un agonista total pero más frecuentemente que con un antagonista (Figura 13-11, en el medio).

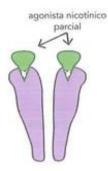
¿Cómo de adictivo es el tabaco y hasta qué punto funcionan los agonistas nicotínicos parciales para dejar de fumar? Alrededor de dos tercios de fumadores quiere dejarlo, un tercio lo intenta, pero solo un 2%-3% lo consigue. De todas las sustancias de abuso, algunos estudios muestran que el tabaco tiene la mayor probabilidad de causar dependencia cuando se ha probado al menos una vez. Podría decirse entonces, que la nicotina es la sustancia conocida más adictiva. La buena noticia es que el ANP vareniclina triplica o cuadriplica los porcentajes de abandono al mes, a los 6 meses y al año comparados con el placebo. La mala noticia es que eso significa que aproximadamente solo el 10% de fumadores que tomen vareniclina mantendrán su abstinencia un año después. A muchos de esos pacientes se les prescribe vareniclina solo durante 12 semanas, lo que puede ser un periodo de tiempo demasiado corto para una efectividad máxima.

Otra estrategia de tratamiento para dejar de fumar es intentar reducir el craving que ocurre durante la abstinencia potenciando la dopamina con el inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRDN) bupropión (ver capítulo 7, Figuras 7-34 a 7-36). La idea es devolver algo de la dopamina descendente a los "ansiosos" receptores postsinápticos D2 en el núcleo accumbens mientras se reajustan a la falta de su dopamina "fija" desde la reciente abstinencia de nicotina (Figura 13-13). Así, mientras se fuma, la dopamina es liberada felizmente en el núcleo accumbens a causa de la acción de la nicotina en los receptores α, β_2 de las neuronas dopaminérgicas en el ATV (mostradas

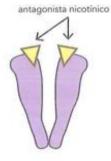
Acciones moleculares de un agonista nicotínico parcial



agonista nicotínico completo: canal frecuentemente abierto



agonista nicotínico parcial (ANP): estabiliza los canales en un estado abierto con menor frecuencia, no desensibilizado



antagonista nicotinico: estabiliza los canales en un estado cerrado, no desensibilizado

Figura 13-11 Acciones moleculares de un agonista nicotínico parcial. Los agonistas completos de los receptores α,β, como la acetilcolina y la nicotina, provocan que los canales se abran frecuentemente (izquierda). Por el contrario, los antagonistas de esos receptores los estabilizan en un estado cerrado, tal que no puedan llegar a desensibilizarse (derecha). Los agonistas parciales nicotínicos (ANP) estabilizan los canales en un estado intermedio, provocando que se abran con menos frecuencia que con un agonista total pero con mayor frecuencia que con un antagonista (en medio).

Acciones de la vareniclina sobre los circuitos de recompensa

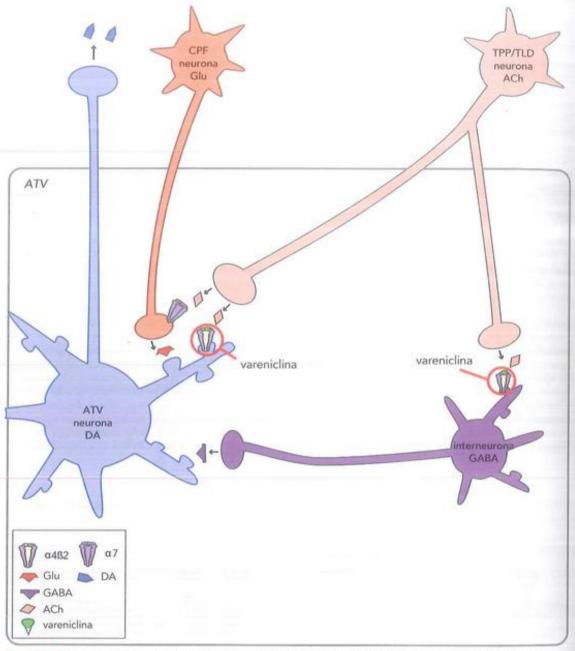


Figura 13-12 Las acciones de la vareniclina en los circuitos de recompensa. La vareniclina es un agonista nicotínico parcial (ANP) selectivo para el subtipo de receptor $\alpha, \beta,$ Cuando la vareniclina se une a los receptores nicotínicos $\alpha, \beta,$ -localizados en las neuronas de dopamina (DA), las neuronas del glutamato (Glu) y las interneuronas del GABA en el área tegmental ventral (ATV), estabiliza los canales en un estado intermedio, con una apertura menos frecuente que la que se produciría si se uniera la nicotina. Así, puede reducir la recompensa dopaminérgica que se produciría si un paciente fumara (al competir con la nicotina), pero también reducir los sintomas de abstinencia al estimular al menos algo de neurotransmisión.

en la Figura 13-13A). En el proceso de abandono del tabaco, los receptores de nicotina resensibilizados dejan de recibir nicotina y se produce el craving debido a la ausencia de liberación de dopamina en el núcleo accumbens (";dónde está mi dopamina?" Figura 13-13B). Cuando el IRDN bupropión es administrado, teóricamente se libera un poco de DA en el núcleo accumbens, haciendo menor el craving pero normalmente sin eliminarlo (Figura 13-13C). ¿Hasta qué punto es efectivo el bupropión para dejar de fumar? La proporción de abandono para el bupropión es la mitad aproximadamente de la vareniclina. La proporción de abandono de la nicotina con rutas de administración alternativas como los parches transdérmicos es similar a la del bupropión. Las nuevas estrategias para el tratamiento de la adicción incluyen la investigación de vacunas nicotínicas y otros agentes nicotínicos colinérgicos de acción directa.

Alcohol

En el caso del pintor Vincent Van Gogh, reconocido alcohólico, hay quien especula que se estaba automedicando su trastorno bipolar de este modo -una idea reforzada por esta explicación. "Si la tormenta interior resuena demasiado fuerte, vo también bebo fuerte para aturdirme". El alcohol puede aturdir pero no trata los trastornos psiquiátricos de forma adaptativa a largo plazo. Desafortunadamente, muchos alcohólicos que tienen trastornos psiquiátricos comórbidos continúan automedicándose con alcohol en vez de buscar un tratamiento y recibir un agente psicofarmacológico más apropiado. Además de la frecuente comorbilidad con trastornos psiguiátricos, se estima que el 85% de los alcohólicos también fuma. Muchos alcohólicos también abusan de otras drogas, incluyendo benzodiazepinas, marihuana, opioides y otros.

Mecanismo de acción de bupropión para dejar de fumar

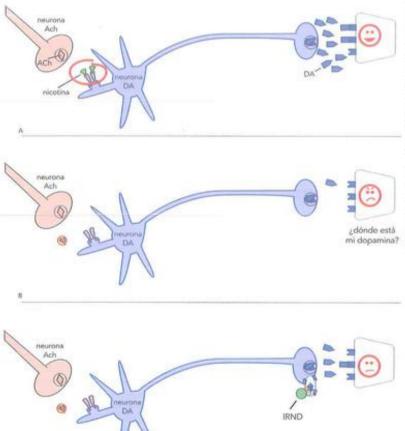


Figura 13-13 Mecanismo de acción de bupropión para dejar de fumar. (A) Un fumador habitual reparte la nicotina de forma fiable (círculo), liberando la dopamina en el área limbica a intervalos frecuentes, lo que es muy gratificante para los receptores límbicos de dopamina D., a la derecha. (B) Sin embargo, durante los intentos de dejar de fumar, la dopamina se interrumpirá cuando la nicotina deje de liberarla de las neuronas mesolímbicas. Esto altera a los receptores límbicos postsinápticos D, de la DA y conduce al craving y a lo que algunos llaman "ataque de nicotina". (C) Una estrategia terapéutica para disminuir el craving durante las primeras etapas al dejar de fumar es repartir un poco de la propia dopamina bloqueando la recaptación de dopamina directamente en el nervio terminal con bupropión. Aunque no tan potente como la nicotina, mitiga la abstinencia y puede hacerla más tolerable.

Aunque todavía nos cuesta entender cómo ejerce realmente el alcohol sus acciones psicotrópicas, una visión excesivamente simplificada de su mecanismo de acción es que aumenta la inhibición en las sinapsis de GABA (ácido γ-aminobutírico) y reduce la excitación en las sinapsis de glutamato. La acción del alcohol en las sinapsis GABA hipotéticamente aumenta la liberación de GABA mediante el bloqueo de los receptores GABAB presinápticos y también mediante la modulación alostérica positiva de los receptores GABAA postsinápticos, especialmente los que contienen subunidades δ que responden a los esteroides neuroactivos pero no a las benzodiacepinas (Figuras

13-14 y 13-15). Los receptores GABAA no sensibles a las benzodiacepinas que contienen subunidades δ se analizan en el Capítulo 7 y se ilustran en la Figura 7-56. El alcohol también actúa hipotéticamente en los receptores metabotrópicos de glutamato presinápticos (mGluRs) y los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) presinapticos para inhibir la liberación de glutamato (Figura 13-15). Los mGluRs se presentan en el Capítulo 4 y se ilustran en las Figuras 4-23 y 4-24. Los CCDV y su papel en la liberación de glutamato se presentan en el Capítulo 3 y se ilustran en las Figuras 3-22 a 4-24. El alcohol también puede reducir las acciones del glutamato en los NMDA postsinápticos

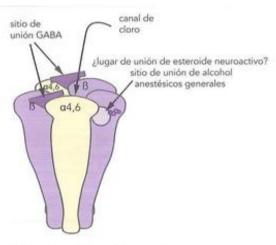
Lugares de unión para los fármacos hipnóticos sedantes



Figura 13-14 Lugares de unión para los fármacos hipnóticos sedantes. (A) Tanto las benzodiacepinas como los barbitúricos actúan en los receptores GABA,, pero en diferentes lugares de unión. Las benzodiacepinas no actúan en todos los receptores GABAA; es más, son selectivas para los subtipos α_1 , α_2 , α_3 , y α_2 , (B) Los anestésicos generales, el alcohol y los neuroesteroides pueden unirse a otros tipos de receptores GABA,, particularmente aquellos que contienen las subunidades δ .

receptores benzodiacepinicos: a1, a2, a3 y a5





receptores benzodiacepínicos: subtipos δ (a4, a6)

Detalle de las acciones del alcohol en el ATV

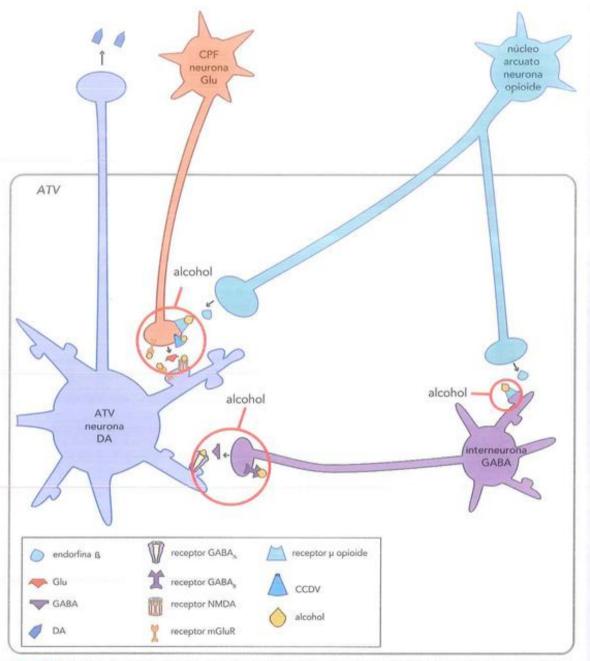


Figura 13-15. Acciones del alcohol en el área tegmental ventral (ATV). El alcohol aumenta hipotéticamente la inhibición en las sinapsis GABA_α y GABA_θ, y reduce hipotéticamente la excitación en las sinapsis de glutamato al actuar sobre los receptores metabotrópicos postsinápticos de glutamato (mGluR) y en los canales de calcio presinápticos dependientes de voltaje (CCDVs). El alcohol también puede reducir las acciones del glutamato en los receptores NMDA postsinápticos y en los receptores mGluR postsinápticos. Además, los efectos de refuerzo del alcohol pueden estar mediados por acciones en las sinapsis opioides dentro del ATV. La estimulación de los receptores μ-opioides provoca la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. El alcohol puede actuar directamente sobre los receptores μ-opioides dentro del Diorides endógenos como la encefalina.

(N-metil-D-aspartato) y en los receptores postsinápticos mGluR (Figura 13-15).

Los efectos de refuerzo del alcohol están teóricamente mediados no sólo por sus efectos en las sinapsis de GABA y glutamato, provocando la liberación de dopamina en la vía mesolímbica, sino también por las acciones en las sinapsis opioides dentro del circuito de recompensa mesolímbico (Figura 13-15). Las neuronas opioides surgen en el núcleo arcuato y se proyectan hacia el ATV, estableciendo sinapsis en las neuronas de glutamato y GABA. Se cree que el resultado neto de las acciones del alcohol sobre las sinapsis opioides es la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (Figura 13-15). El alcohol puede hacer esto actuando directamente sobre los receptores μ-opioides o liberando opioides endógenos como β-endorfina.

Tratamiento del alcoholismo

Las acciones del alcohol sobre las sinapsis opioides dan lugar al fundamento para bloquear los receptores μ-opioides con antagonistas como la naltrexona o el nalmefeno (Figura 13-16). La naltrexona y el nalmefeno (aprobados fuera de EE.UU.) son antagonistas de los μ-opioides que hipotéticamente bloquean la euforia y el "subidón" del consumo excesivo de alcohol. Esta teoría está apoyada por ensayos clínicos que demuestran que la naltrexona administrada por vía oral o mediante una inyección de acción prolongada durante 30 días reduce los días de consumo excesivo de alcohol (definido como cinco o más bebidas al día para un hombre y cuatro o más para una mujer) y también aumenta las posibilidades de alcanzar la abstinencia completa del alcohol. Si se bebe durante la administración de un antagonista opiáceo, los opiáceos liberados por el alcohol no provocan placer, así que ¿por qué molestarse en beber? Algunos pacientes también pueden decir, por qué molestarse en tomar el antagonista opioide, por supuesto, y recaer en el consumo de alcohol. Por lo tanto, puede ser preferible una inyección de acción prolongada, pero lamentablemente, apenas se prescribe.

El acamprosato es un derivado del aminoácido taurina e interactúa tanto con el sistema del glutamato para inhibirlo, como con el sistema GABA para potenciarlo; un poco como una forma de "alcohol artificial" (comparar la Figura 13-15 con la Figura 13-17). Así, cuando se toma alcohol crónicamente y luego se retira, los cambios adaptativos que hipotéticamente provoca tanto en el sistema del glutamato como en el sistema GABA crean un estado de sobreexcitación del glutamato e incluso excitotoxicidad, así como una deficiencia de GABA. En la medida en que el acamprosato puede sustituir al alcohol en los pacientes durante la abstinencia, las acciones del acamprosato mitigan la hiperactividad del glutamato y la deficiencia de GABA (Figura 13-17). Esto ocurre porque el acamprosato parece tener acciones de bloqueo directo sobre ciertos receptores de glutamato, en

particular los receptores mGluR (específicamente mGlu5 y quizás mGlu2). De un modo u otro, el acamprosato aparentemente reduce la liberación de glutamato asociado a la abstinencia de alcohol (Figura 13-17). Las acciones, si las hay, en los receptores NMDA pueden ser indirectas, así como las acciones en los sistemas GABA, que pueden ser efectos secundarios derivados de las acciones del acamprosato sobre los receptores mGluR (Figura 13-17). Aunque está aprobado, el acamprosato no se prescribe con mucha frecuencia.

El disulfiram es el fármaco clásico para el tratamiento del alcoholismo. Es un inhibidor irreversible de la enzima hepática aldehído deshidrogenasa que normalmente metaboliza el alcohol. Cuando se ingiere alcohol en presencia de disulfiram, el metabolismo del alcohol se inhibe y el resultado es la acumulación de niveles tóxicos de acetaldehído. Esto crea una experiencia aversiva con sofocos, náuseas, vómitos, e hipotensión, con lo que se espera condicionar al paciente a una respuesta negativa en lugar de positiva a la bebida. Obviamente, el cumplimiento es un problema con este agente, y sus reacciones aversivas son ocasionalmente peligrosas. El uso de disulfiram fue mayor en el pasado y no se prescribe tanto hoy en día.

Entre los agentes no aprobados que pueden ser eficaces en el tratamiento del alcoholismo son el anticonvulsivo topiramato y el antagonista 5HT3 ondansetrón. Hay otros agentes que se utilizan "fuera de ficha", especialmente en Europa. El tema de cómo tratar el abuso y la dependencia del alcohol es obviamente complejo, y cualquier tratamiento psicofarmacológico para el alcoholismo es más eficaz cuando se integra con un tratamiento psicofarmacológico adecuado para trastornos psiquiátricos comórbidos, así como con terapias estructuradas como los programas de 12 pasos (que queda fuera del ámbito del presente texto).

Hipnóticos sedantes

Los hipnóticos sedantes incluyen los barbitúricos y agentes relacionados como el etclorvinol y el etinamato, el hidrato del cloral y derivados, y también derivados de la piperidindiona tales como la glutetimida y el metiprilon. Los expertos, a menudo, también incluyen el alcohol, las benzodiacepinas (explicadas en el Capítulo 8) y los fármacos hipnóticos Z (Capítulo 10) en esta clase. El mecanismo de acción de los hipnóticos sedantes es básicamente el mismo que se describió en el Capítulo 7 (fármacos para la depresión), Capítulo 8 (fármacos para ansiedad) y Capítulo 10 (fármacos para insomnio) y tal como se ilustra en la Figura 13-14, concretamente, como moduladores alostéricos positivos (MAP) de receptores GABA, sensibles a benzodiacepinas (Figura 13-14A) o insensibles a benzodiacepinas (Figura 13-14B). Los barbitúricos son mucho menos seguros en caso de sobredosis que las benzodiacepinas, causan dependencia

Acciones de los antagonistas de los µ-opioides que reducen la recompensa del consumo de alcohol

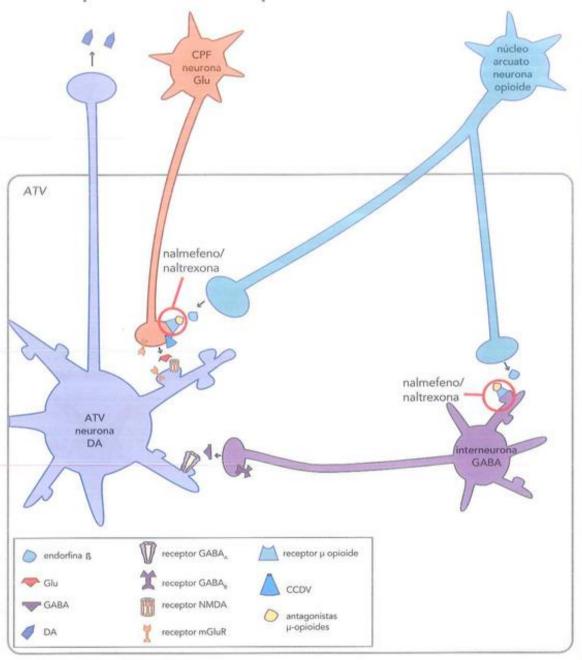


Figura 13-16 Acciones de los antagonistas μ-opioides en el área tegmental ventral (ATV). Las neuronas opioides forman sinapsis en el ATV con interneuronas GABAérgicas y con terminales nerviosos de neuronas presinápticas de glutamato (Glu). El alcohol actúa directamente sobre los receptores μ-opioides o provoca la liberación de opioides endógenos como la encefalina; en cualquier caso, el resultado es un aumento de la liberación de dopamina (DA) en el núcleo accumbens. Los antagonistas de los receptores μ-opioides, como la naltrexona o el nalmefeno, bloquean los efectos placenteros del alcohol mediados por los receptores μ-opioides.

Acciones de acamprosato en el ATV: reducir la liberación excesiva de glutamato para aliviar la abstinencia

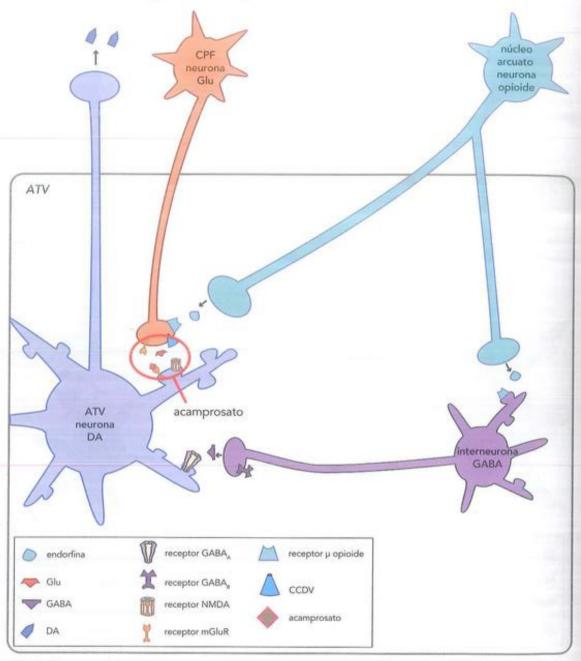


Figura 13-17 Acciones del acamprosato en el área tegmental ventral (ATV). Cuando se toma alcohol crónicamente y después se deja, los cambios adaptativos que se producen en el sistema del glutamato y el GABA crean un estado tanto de sobreexcitación glutamatérgica como de deficiencia GABAérgica. Bloqueando los receptores glutamatérgicos (mGluRs), el acamprosato puede mitigar la hiperexcitabilidad del glutamato durante la abstinencia alcohólica.

con más frecuencia, se abusa de ellos con más frecuencia, y producen reacciones de abstinencia mucho más peligrosas. Por ello, hoy en día rara vez se prescriben como hipnóticos sedantes o ansiolíticos.

Gamma-hidroxibutirato (GHB)

El gamma-hidroxibutirato (GHB) queda explicado extensamente en el Capítulo 10 como tratamiento para la narcolepsia/cataplexia. En ocasiones, también se abusa de él por parte de sujetos que buscan "colocarse" o por abusadores sexuales que quieren intoxicar a sus citas (el GHB es una de las drogas denominadas "date rape" en inglés, en alusión a su utilización buscando la violación en la primera cita; ver explicación ampliada en Capítulo 10). El mecanismo de acción de GHB es como agonista de sus propios receptores de GHB y en los receptores GABAB (ilustrado en la Figura 10-68).

¿Opiáceos u opioides?

Aunque sutil, la distinción entre opioides y opiáceos es significativa. Un opiáceo es una droga derivada naturalmente de la flor de la planta adormidera. Algunos ejemplos de opiáceos incluyen la heroína y sus derivados, la morfina y la codeína. Por otro lado, el término opioide es un término más amplio que incluye a los opiáceos y se refiere a cualquier sustancia, natural o sintética, que se une a los receptores opioides del cerebro, las partes del cerebro responsables de controlar el dolor, la recompensa y los comportamientos adictivos. Algunos ejemplos de opioides sintéticos son la hidrocodona (Vicodin) y la oxicodona (OxyContin), así como el fentanilo y la metadona.

Sistema de neurotransmisores opioides endógenos

Existen tres sistemas opioides paralelos, cada uno con su propio neurotransmisor y receptor. Las neuronas que liberan β-endorfina –a veces denominada la "morfina del propio cerebro"- hacen sinapsis con sitios postsinápticos que contienen receptores μ-opioides; las neuronas que liberan encefalina establecen una sinapsis con receptores δ-opioides postsinápticos; las neuronas que liberan dinorfina, con receptores κ-opioides postsinápticos (Figura 13-18). Los tres péptidos opioides se derivan de unas proteínas precursoras llamadas pro-opiomelanocortina (POMC), proencefalina y prodinorfina, respectivamente (Figura 13-18). Algunas partes de estas proteínas precursoras se escinden para formar endorfinas o encefalinas o dinorfinas, y luego se almacenan en las neuronas opioides para ser liberadas durante la neurotransmisión para mediar en las acciones opioides endógenas.

Adicción a los opioides

Aunque los opioides ilícitos derivados de la amapola son conocidos por sus propiedades adictivas desde hace siglos, ha sido necesaria una reciente y aleccionadora epidemia de abuso de opioides con efectos devastadores en la vida y la sociedad actual para que reconozcamos el poderoso potencial destructivo de los opioides orales recetados legalmente para aliviar el dolor. Encuestas recientes sugieren que los Estados Unidos consumen el 85% del suministro de opioides legales e ilegales del mundo. En Estados Unidos, cada año más de 60 millones de personas se hacen al menos una receta de un opiáceo, el 20% de ellas utiliza sus opiáceos de una manera que no fue prescrita, otro 20% informa de que comparte pastillas y más de 2 millones se convierten en adictos iatrogénicos. A medida que la necesidad de una dosis cada vez más alta supera las que pueden obtenerse de los prescriptores médicos o de la calle, muchos pacientes recurren a la heroína de la calle, más asequible, inhalada o inyectada para "ahuyentar al dragón" ("chase the dragon" en inglés) de la adicción a los opioides. El suministro de heroína en la calle está cada vez más cortado con fentanilo, que es 100 veces más potente que la morfina. Los derivados

Neurotransmisores opioides endógenos

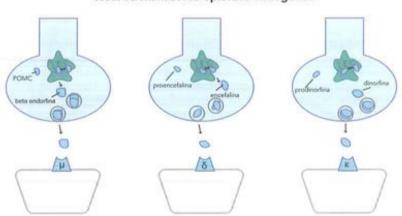


Figura 13-18 Neurotransmisores opioides endógenos. Los opioides endógenos son péptidos derivados de los precursores proteicos llamados POMC (pro-opiomelanocortina), proencefalina y prodinorfina. Partes de esos precursores proteicos se separan para formar endorfinas, encefalinas o dinorfina, las cuales son almacenadas en las neuronas opioides y presumiblemente liberadas durante la neurotransmisión para mediar el refuerzo y el placer. Las neuronas que liberan endorfina establecen sinapsis con sitios que contienen receptores μ-opioides, las que liberan encefalina, con sitios que contienen receptores δ-opioides, y las que liberan dinorfina, con sitios que contienen receptores κ-opioides.

del fentanilo, como el tranquilizante para elefantes carfentanilo, son 10.000 veces más potentes que la morfina. De hecho, el fentanilo y sus derivados son tan potentes que no pueden ser revertidos por los antagonistas de los opioides, como la naloxona, por lo que se calcula que un tercio de las 60.000 muertes anuales por sobredosis de opioides son causadas por el fentanilo y sus derivados. Un resultado muy triste de lo que puede haber comenzado como un legitimo tratamiento del dolor agudo.

Esta reciente epidemia de adicción a los opioides también ha echado por tierra la falacia de que las fórmulas orales de liberación controlada reducen el riesgo de adicción. La continua y demoledora adicción desencadenada por los opioides orales analgésicos de todo tipo nos ha mostrado, de forma un tanto sorprendente, la falta de eficacia de los opioides a largo plazo, perdiendo su capacidad analgésica en días o semanas a medida que la tolerancia, la dependencia y la adicción se afianzan. Por ello, los opiáceos recetados se limitan cada vez más en cantidad y en tiempo, tanto para reducir la dependencia de los pacientes con dolor como para evitar el desvío de sus opioides a otras personas.

Por encima de las dosis de alivio del dolor, los opiáceos inducen euforia, una poderosa propiedad de refuerzo. Se produce menos liberación de dopamina con los opioides que con los estimulantes en el centro mesolímbico del placer, pero ciertamente no hay menos placer, por lo que no está del todo claro cómo se produce el "subidón" de los opioides. Probablemente, el circuito ventral impulsivo comienza su trabajo de refuerzo placentero al principio del uso de un opioide. Los opioides inducen una euforia muy intensa pero breve, conocida como "subidón", seguida de una profunda sensación de tranquilidad, que puede durar varias horas, seguida a su vez de somnolencia ("cabeceos"), cambios de humor, obnubilación, apatía y ralentización motora. En sobredosis, estos mismos opioides actúan como depresores de la respiración, y también pueden inducir el coma. Las acciones agudas de los opioides distintos del fentanilo y sus derivados pueden revertirse con antagonistas opioides sintéticos, como la naloxona, que compiten como antagonistas en los receptores μ-opioides si se administran con la suficiente antelación y dosis. Los opioides antagonistas de los opioides también pueden precipitar un síndrome de abstinencia en personas dependientes de los opioides.

Cuando se toman de forma crónica, los opioides provocan fácilmente tolerancia y dependencia porque la adaptación de los receptores opioides se produce con bastante facilidad. Esta adaptación hipotéticamente se correlaciona con la migración del control del comportamiento de los circuitos ventrales a los circuitos dorsales del hábito. El primer signo de esto es la necesidad del paciente de tomar una dosis cada vez más alta de opioides para aliviar el dolor o para inducir la euforía

deseada. Con el tiempo, puede quedar poco espacio entre la dosis que causa euforia y la que produce los efectos tóxicos de una sobredosis. Otro signo de que se ha producido la dependencia y de que los receptores opioides se han adaptado es el desarrollo de un síndrome de abstinencia una vez que se pasa el efecto del opioide administrado crónicamente. El síndrome de abstinencia de los opioides se caracteriza porque el paciente siente disforia, tiene ansias por consumir opioides, irritabilidad y signos de hiperactividad autonómica como taquicardia, temblores y sudoración. La piloerección ("piel de gallina") suele estar asociada a la abstinencia de opioides, sobre todo cuando se deja de consumir la droga de forma repentina ("tener el mono" o "cold turkey" en inglés). Esto es algo tan subjetivamente horrible que el consumidor de opioides a menudo no se detendrá ante nada para conseguir otra dosis para aliviar los síntomas de abstinencia. Así, lo que puede haber empezado como una búsqueda de alivio del dolor o de euforia puede terminar como una lucha para evitar el sindrome de abstinencia.

Tratamiento de la adicción a los opioides

El tratamiento de la adicción a los opioides comienza con el control del síndrome de abstinencia. Quedarse sin dinero y sin suministro de drogas, o incluso el encarcelamiento pueden ser formas de abstinencia forzada, pero una versión más suave es reducir o incluso evitar los síntomas de abstinencia. Una forma de hacerlo es sustituirlo por un opioide recetado a dosis conocidas y evitar la administración intravenosa. Hay dos opciones: la metadona o la buprenorfina. La metadona es un agonista total de los receptores µ-opioides y puede suprimir los síntomas de abstinencia por completo si se administra por vía oral; suele administrarse diariamente en un centro sanitario. La buprenorfina es un agonista parcial de los μ-opioides que tiene efectos agonistas menos potentes, pero que puede suprimir los síntomas de abstinencia, especialmente cuando ya tiene lugar un síndrome de abstinencia leve tras el abandono de los opioides. La buprenorfina se administra por vía sublingual, ya que no se absorbe bien si se ingiere. También se puede recetar en un suministro de varios días y tomarlo de forma ambulatoria en lugar de acudir diariamente a un centro. La buprenorfina suele combinarse con naloxona. La naloxona no se absorbe por vía oral o sublingual, pero evita el abuso intravenoso, ya que la naloxona es activa por invección. La invección de la combinación de buprenorfina y naloxona no produce ningún efecto y puede incluso precipitar el síndrome de abstinencia, por lo que evita el desvío para el abuso intravenoso del preparado sublingual. La buprenorfina también puede administrarse como una formulación implantable de 6 meses o como invección de depósito de 1 mes.

Aunque la reducción de la metadona o la buprenorfina directamente hasta un estado de abstinencia de opioides es teóricamente posible, rara vez tiene éxito a largo plazo. De los adictos a los opiáceos que entran en rehabilitación residencial y tratamiento de 30 a 90 días para dejar todas las drogas, algunos análisis sugieren que la recaída en el abuso de opiáceos alcanza el 60-80% en un mes y 90-95% a los 3 meses. El impulso de volver a consumir opiáceos de la calle procedente del circuito del hábito del adicto -especialmente si se vuelve a exponer a las señales ambientales relacionadas con el abuso de opiáceos anterior como las personas, los lugares y la parafernalia asociada con el abuso previo de opioides- es similar a una situación en la que la campana del perro de Pavlov suena alto y claro. Los impulsos de hábitos involuntarios, sin sentido y poderosos toman el control de forma refleja sobre la fuerza de voluntad, no pudiendo ya reprimir la búsqueda y el consumo de drogas. Este resultado se produce tanto si el adicto a los opioides esté tratando de dejar la metadona la buprenorfina o los opioides de la calle.

¿Cómo se puede evitar este triste resultado? En primer lugar, es importante reconocer que la intensidad y la duración de la abstinencia de la mayoría de las drogas, incluidos los opioides está relacionada con la vida media de la droga, con agonistas completos como la morfina o la heroína que producen síntomas de abstinencia mucho más intensos y duraderos que la metadona de acción prolongada, que tiene un síndrome de abstinencia menos intenso pero de mucha mayor duración, o la buprenorfina, cuyo síndrome de abstinencia es menos intenso y más breve

(Figura 13-19). En segundo lugar, la intensidad pero no la duración de la abstinencia tanto de la metadona (Figura 13-20) como de la buprenorfina (Figura 13-21) puede reducirse añadiendo un agonista α, ... Tanto la clonidina como la lofexidina son agonistas a ,-adrenérgicos que reducen los signos de hiperactividad autonómica durante la abstinencia y ayudan en el proceso de desintoxicación. Por último, en un intento de mejorar el éxito de la abstinencia a largo plazo, los adictos a los opiáceos pueden hacer una transición no a la abstinencia, sino al mantenimiento con un antagonista opiáceo invectable de acción prolongada. como la naltrexona. A corto plazo, la naltrexona acorta el tiempo de abstinencia de un ca, agonista administrado con metadona (Figura 13-20) o con buprenorfina (Figura 13-21). Las ventajas de administrar naltrexona a largo plazo son disponer del fármaco a niveles terapéuticos durante todo el día, a diferencia de la administración por vía oral (Figura 13-22). Además, con las inyecciones mensuales de naltrexona la persona abstinente de opioides ahora sólo tiene que tomar la decisión de tomar la medicación una vez cada 30 días en lugar de 30 veces en 30 días. Aún mejor, un paciente impulsivo no puede dejar fácilmente su naltrexona inyectable para recaer.

Los tratamientos de sustitución con agonistas como la metadona o la buprenorfina –a menudo llamados terapia asistida con medicación (TAM) –tienen más éxito en el marco de un programa estructurado de tratamiento de mantenimiento que incluya análisis de orina aleatorios y

Comparación de la gravedad y duración de la abstinencia de opioides

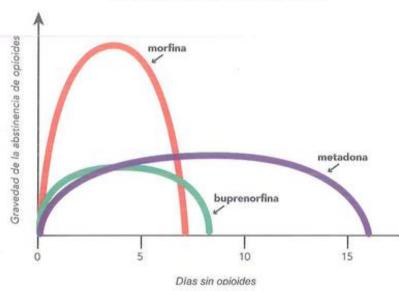


Figura 13-19 Comparación de la gravedad y duración de la abstinencia de opioides. Tras la interrupción brusca, el tiempo de aparición de los síntomas máximos de abstinencia y la duración de los síntomas dependen de la vida media de la sustancia en cuestión. En el caso de abstinencia de morfina (y heroina), los síntomas alcanzan su punto máximo en 36-72 horas y duran entre 7 y 10 días. Con la abstinencia de metadona, los síntomas son menos graves y alcanzan su punto máximo a las 72-96 horas, pero pueden durar 14 días o más. En el caso de abstinencia de buprenorfina, los síntomas alcanzan su punto álgido a los pocos días y son menos graves que con la morfina/heroína; la duración de los síntomas es similar a la de la morfina/heroína.

Gravedad y duración de la abstinencia tras la interrupción brusca de la metadona

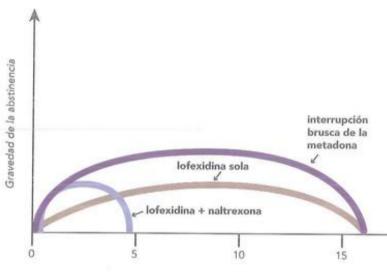


Figura 13-20 Gravedad y duración de la abstinencia tras la interrupción brusca de la metadona. Con la interrupción brusca de la metadona, los sintomas de abstinencia alcanzan su punto máximo a las 72-96 horas, pero pueden durar 14 días o más. La intensidad, pero no la duración de los sintomas de abstinencia puede reducirse añadiendo un agonista α₂-adrenérgico como la lofexidina o la clonidina. En concreto, estos agentes pueden aliviar los sintomas autonómicos. La adición de un agonista α₂-adrenérgico y un antagonista del receptor μ-opioide como la naltrexona, puede reducir la gravedad y la duración de los sintomas de abstinencia.

Días desde la última dosis de metadona

Gravedad y duración de la abstinencia tras la interrupción de buprenorfina

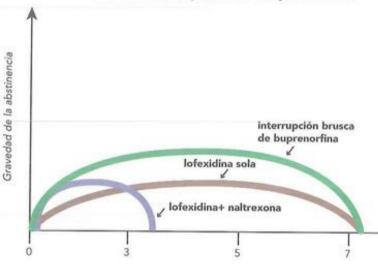


Figura 13-21 Gravedad y duración de la abstinencia tras la interrupción de buprenorfina. Con la interrupción brusca de la buprenorfina, los síntomas de abstinencia alcanzan su punto máximo a las 72 horas y duran aproximadamente una semana. La intensidad, pero no la duración de los síntomas de abstinencia puede reducirse añadiendo un agonista α,-adrenérgico como la lofexidina o la clonidina. En concreto, estos agentes pueden aliviar los síntomas autonómicos. La adición de un agonista α₃-adrenérgico y un antagonista del receptor µ-opioide como la naltrexona, puede reducir la gravedad y la duración de los síntomas de abstinencia.

Dias desde la última dosis de buprenorfina

servicios psicológicos, médicos y profesionales. Es también el caso de los que reciben inyecciones de naltrexona de acción prolongada. Por desgracia, sólo una minoría de los adictos a los opiáceos entran en tratamiento, sólo una minoría de los que están en tratamiento reciben TAM.

y casi ninguno de ellos recibe naltrexona inyectable. Ya sea por las diferencias filosóficas de los distintos centros de tratamiento, los incentivos económicos o el nihilismo terapéutico, parece que los mejores tratamientos disponibles actualmente están insuficientemente prescritos.

Naltrexona: formulación oral vs. inyectable de acción prolongada

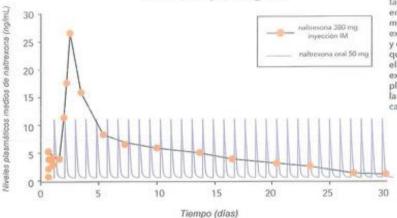


Figura 13-22 Formulaciones de naltrexona. El antagonista del receptor pi-opioide naltrexona está disponible tanto en una formulación oral como en forma de inyección intramuscular mensual. Con naltrexona oral, se experimentan concentraciones fluctuantes y dependientes de la dosis. Además, hay que decidir diariamente si se continúa o no el tratamiento. Con la inyección mensual se experimentan aumentos y concentraciones plasmáticas constantes y sólo se necesita la decisión de tomar la medicación una vez cada 30 días.

Cannabis

En efecto, es posible drogarse sin inhalar (véase endocannabinoides liberados en la Figura 13-5). El cerebro produce sus propios neurotransmisores similares al cannabis –anandamida y 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Figuras 13-23 y 13-24). También lo hace el cuerpo. Estos neurotransmisores y sus receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1 v CB2) conforman el sistema "endocannabinoide" endógeno (Figura 13-23). En el cerebro, la liberación de neurotransmisores clásicos puede estimular la síntesis de endocannabinoides a partir de precursores almacenados en las membranas lipídicas postsinápticas (Figura 13-24A). Tras la liberación de estos endocannabinoides en la sinapsis, viajan retrógradamente a los receptores presinápticos CB1 y se "comunican" de nuevo con la neurona presináptica donde pueden inhibir la liberación del neurotransmisor clásico (Figura 13-24B). La neurotransmisión retrógrada se introdujo en el Capítulo 1 y se ilustró en la Figura 1-5. Tanto los receptores CB1 como los CB2 están localizados en el cerebro, estando los receptores CB1 presentes con una densidad mayor. Ambos receptores se unen a los dos endocannabinoides, el 2-AG con alta eficacia y la anandamida con baja eficacia (Figura 13-23). Los receptores CB2 se encuentran también en la periferia, sobre todo en las células inmunes, y también se unen a los mismos dos endocannabinoides (Figura 13-23).

El cannabis es una mezcla de cientos de sustancias químicas y más de 100 cannabinoides alcaloides. El más importante es el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) (Figura 13-25). El THC interactúa con los receptores CB1 y CB2 y tiene propiedades psicoactivas. EL CBD es un isómero del THC y es relativamente inactivo en los receptores CB1 y los receptores CB2 (Figura 13-25).

El CBD no tiene propiedades psicoactivas y su mecanismo de acción es realmente desconocido (Figura 13-25). El cannabis se presenta en diversas mezclas de THC y CBD (Figura 13-26).

Un mayor contenido de CBD tiene un menor riesgo de alucinaciones, delirios, ansiedad y deterioro de la memoria (Figura 13-26). El CBD puro puede incluso ser antipsicótico y ansiolítico (Figura 13-26). Con el tiempo, el cannabis se ha vuelto más potente en términos de más THC y menos CBD, con el resultado de un mayor riesgo de alucinaciones, delirios, ansiedad y deterioro de la memoria (Figura 13-26). Actualmente no es posible identificar de antemano a las personas vulnerables a la psicosis o a la precipitación de la esquizofrenia por el cannabis. Sin embargo, un influyente estudio reciente llegó a la conclusión de que si nadie fumara cannabis de alta potencia, se evitaría el 12% de los casos de psicosis de primer episodio en toda Europa, llegando al 32% en Londres y al 50% en Amsterdam. El cannabis puede exacerbar la psicosis en pacientes que ya padecen una enfermedad psicótica.

En las dosis habituales de intoxicación para la mayoría de las personas sin riesgo de psicosis, el cannabis produce una sensación de bienestar, relajación, sensación de amabilidad, una pérdida de la conciencia temporal, incluyendo la confusión del pasado con el presente, ralentización de los procesos de pensamiento, el deterioro de la memoria a corto plazo y una sensación de lograr una visión especial. En dosis elevadas, el cannabis puede inducir pánico, delirio tóxico y psicosis, especialmente en las personas vulnerables. Una complicación del consumo de cannabis a largo plazo es el "síndrome amotivacional" en consumidores frecuentes. Este síndrome se observa predominantemente en los grandes

consumidores diarios de cannabis y se caracteriza por la

13

El sistema endocannabinoide: receptores y ligandos

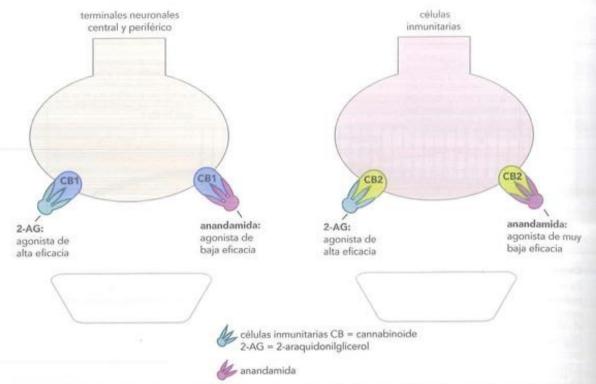


Figura 13-23 El sistema endocannabinoide: receptores y ligandos. Hay dos tipos principales de receptores cannabinoides (CB). Los receptores CB1 son los más abundantes y están presentes en los terminales neuronales de todo el sistema nervioso central y periférico. Los receptores CB2 no se expresan tan ampliamente en el cerebro, aunque están presentes en las células gliales y en el tronco cerebral. En cambio, los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, donde modulan la migración celular y la liberación de citoquinas. De los múltiples cannabinoides endógenos, los más conocidos son la anandamida y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). La anandamida es un agonista de baja eficacia en los receptores CB1 y un agonista de muy baja eficacia en los receptores CB2. El 2-AG es un agonista de alta eficacia tanto en los receptores CB1 como en los CB2.

aparición de una disminución del impulso y la ambición, por lo tanto "amotivacional". También se asocia con otros síntomas que perjudican la vida social y laboral, incluyendo una capacidad de atención reducida, falta de juicio, distracción fácil, deterioro de las habilidades de comunicación, introversión y disminución de la aptitud para las situaciones interpersonales. Los hábitos personales pueden deteriorarse, y puede haber una pérdida de la capacidad de reflexión, e incluso sentimientos de despersonalización.

En los últimos años se han buscado posibles usos terapéuticos del cannabis en general y del THC y el CBD en particular. El problema con la "marihuana medicinal" es que no se trata de una opción de prescripción que pueda desarrollarse de acuerdo con los estándares de la medicación de prescripción. Esos estándares requieren una formulación química consistente, pura y bien definida del agente terapéutico mientras que

la marihuana medicinal es una planta sin procesar que contiene 500 sustancias químicas con más de 100 cannabinoides. Los medicamentos de prescripción requieren un perfil farmacocinético consistente, y datos de seguridad y eficacia de ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, así como advertencias sobre todos los efectos secundarios. Sin embargo, la marihuana medicinal contiene compuestos que varían de una planta a otra, con impurezas residuales como pesticidas y contaminantes fúngicos, y una dosificación que no está bien regulada. Aun así, se han realizado numerosos estudios sobre la marihuana medicinal, que han sido revisados recientemente por un grupo de expertos que informan de diversos beneficios y riesgos para los que existe una horquilla de evidencia, desde evidencia sustancial, hasta limitada, pasando por moderada (Tabla 13-2), o incluso evidencia insuficiente (Tabla 13-3).

El sistema endocannabinoide: neurotransmisión retrógrada

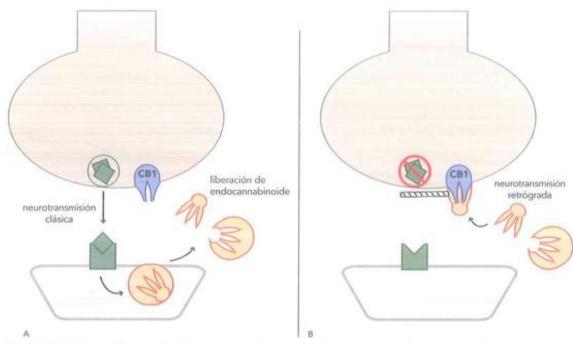
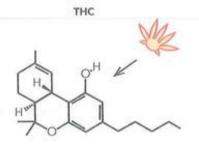


Figura 13-24 El sistema endocannabinoide: neurotransmisión retrógrada. (A) Los precursores de los endocannabinoides se almacenan en la membrana lipídica de la neurona postsináptica. Cuando esa neurona se activa, ya sea por despolarización o por la presencia de un neurotransmisor que se une a un receptor acoplado a la proteína G, esto desencadena una reacción enzimática para formar y liberar el endocannabinoide. (B) El endocannabinoide se une entonces a un receptor cannabinoide presináptico, provocando la inhibición de la liberación del neurotransmisor. Esta forma de neurotransmisión se conoce como neurotransmisión retrógrada.

Tetrahidrocannabinol (THC) vs. Cannabidiol (CBD)



psicoactivo ansiógeno

¿Propiedades terapéuticas potenciales?

- · Antiinflamatorio
- · Euforia
- · "Alivio del dolor de tipo opiáceo"

O-H isómero del THC

CBD

Ansiolítico anticonvulsivo NO psicoactivo

¿Propiedades terapéuticas potenciales?

- Alivio del dolor neuropático
- Antiinflamatorio
- · Específico para el paciente

Figura 13-25

Tetrahidrocannabinol (THC) vs. cannabidiol (CBD). Hay dos cannabinoides exógenos conocidos y relativamente bien estudiados: (1) tetrahidrocannabinol (THC), que se considera psicoactivo y se une como agonista parcial a los receptores CB1 y CB2, provocando la inhibición de la liberación de neurotransmisores; y (2) el cannabidiol (CBD), que no se considera psicoactivo y para el que la unión a los receptores CB no está del todo clara, aunque sí parece interactuar con otros neurotransmisores, como el sistema de la serotonina.

Tabla 13-2 Ámbitos en los que existe una serie de beneficios y una serie de riesgos del cannabis

	Asociado a los beneficios de:	Asociado al riesgo de:
Evidencia sustancial	Dolor crónico Náuseas inducidas por la quimioterapia Espasticidad en la esclerosis múltiple (informado por el paciente)	Sintomas respiratorios Accidentes de tráfico Menor peso al nacer Psicosis
Evidencia moderada	Sueño en la apnea obstructiva del sueño, fibromialgia, dolor crónico y esclerosis múltiple Dinámica de las vias respiratorias Capacidad vital forzada Cognición en la psicosis	Lesiones por sobredosis en la población pediátrica Problemas de aprendizaje, memoria y atención Aumento de la (hipo)manía en el trastorno bipolar Trastornos depresivos Suicidalidad y suicidio consumado Trastorno de ansiedad social Desarrollo de trastornos por consumo de otras sustancias
Evidencia limitada	Aumento del apetito/disminución de pérdida de peso en VIH/SIDA Espasticidad en la esclerosis múltiple (informado por el médico) Síndrome de Tourette Ansiedad TEPT	Cáncer testicular Infarto agudo de miocardio Ictus isquémico de hemorragia subaracnoidea Prediabetes Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Complicaciones del embarazo Ingreso del bebé en cuidados intensivos neonatales Deterioro del rendimiento académico Aumento del desempleo Deterioro del funcionamiento social Aumento de los síntomas positivos en la esquizofrenia Trastorno bipolar Trastornos de ansiedad (distintos del trastorno de ansiedad social) Aumento de la gravedad de los síntomas del TEPT

THC vs. CBD: efectos psiquiátricos

	W *	WW.	***
	Cannabis con bajo contenido de CBD	Cannabis con alto contenido de CBD	CBD solo
Síntomas de psicosis	Mayor riesgo de alucinaciones y delirios	Menor riesgo de alucinaciones y delirios	Posibles efectos antipsicóticos
Trastorno psicótico	Edad de inicio más temprana	Edad de inicio más tardia	
Cognición	Mayor riesgo de problemas graves de memoria	Menor riesgo de deterioro agudo de la memoria	
Ansiedad	Ansiogénico Mayor actividad amigdalar		Ansiolítico Reducción de la actividad amigdalar

Figura 13-26 THC vs. CBD: efectos psiquiátricos. Cada variedad de cannabis puede contener una combinación diferente de los 60-100 cannabinoides conocidos. El cannabis con THC y bajo contenido de CBD puede conllevar un mayor riesgo de síntomas psicóticos, deterioro de la memoria y ansiedad. El cannabis con THC y alto contenido de CBD puede tener un menor riesgo de síntomas psicóticos, deterioro de la memoria y ansiedad. El CBD puro ha sido estudiado por su potencial uso como agente antipsicótico o ansiolítico.

Tabla 13-3 Áreas en las que no hay evidencia suficiente sobre los beneficios o riesgos del cannabis

	Asociado a los beneficios de:	Asociado al riesgo de:
Evidencia insuficiente	Demencia Presión intraocular relacionada con glaucoma Depresión en el dolor crónico o esclerosis múltiple Cáncer Anorexia nerviosa Sindrome del intestino irritable Epilepsia Espasticidad en lesiones de la médula espinal Esclerosis lateral amiotrófica Enfermedad de Huntington Enfermedad de Parkinson Distonía Adicción Psicosis	Cánceres de pulmón, cabeza y cuello Cáncer de esófago Cáncer de próstata y de cuello de útero Ciertas leucemias Asma Fibrosis de la piel o enfermedad hepática en personas con Hepatitis C Respuesta inmunitaria adversa Efectos adversos sobre el estado inmunitario en el VIH Virus del papiloma humano oral Mortalidad por todas las causas Accidentes/lesiones laborales Muerte por sobredosis Resultados de la descendencia (por ejemplo, síndrome de muerte súbita del lactante, rendimiento académico, abuso de sustancias Empeoramiento de los sintomas negativos en la esquizofrenia

Table 13-4 Usos aprobados para el THC y el CBD

	Ingrediente activo	Formulación	Aprobación(es)	Clasificación
Dronabinol	THC sintético	Cápsula o solución oral	Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (EE.UU.) Aumento del apetito en el sindrome de emaciación del SIDA (US)	III
Nabilona	Análogo del THC sintético	Cápsula oral	Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (EE.UU.)	II (debido a su potencia)
Nabiximols	Purificado -1:1 THC y CBD	Spray	Espasticidad causada por la esclerosis múltiple (Reino Unido, Canadá, Europa, Australia, Nueva Zelanda, Israel) Dolor en la esclerosis múltiple y cáncer (Canadá, Israel)	No disponible
Epidiolex	CBD purificado de marihuana	Solución oral	Convulsiones asociadas a dos formas raras y graves de epilepsia, el sindrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet, en pacientes de 2 años o más y mayores (EE.UU.)	No es una sustancia controlada

Sin embargo, tanto el THC puro como el CBD puro han sido aprobados por la FDA de acuerdo con las normas de los fármacos tradicionales para diversas indicaciones (Tabla 13-4). La cuestión de si algunas de aquellas áreas en las que se ha descrito algún grado de beneficio y seguridad para el cannabis (ver Tabla 13-2) terminarán siendo aprobadas formalmente por la FDA como compuestos puros para alguna de esas indicaciones por el momento queda pendiente de investigación.

Alucinógenos

Puede ser un reto categorizar las diversas sustancias que causan no sólo alucinaciones ocasionales, sino, más comúnmente, estados psicológicos no ordinarios y estados alterados de conciencia. La terminología de estas sustancias está en constante evolución y es más descriptiva que científica. Aquí utilizaremos la categoría de alucinógeno para referirnos a tres clases de agentes que actúan, al

menos en parte, como agonístas de los receptores 5HT, (Figura 13-27). Estos son:

- triptaminas (como la psilocibina)
- ergolinas (como la dietilamida del ácido lisérgico [LSD])
- · fenetilaminas (como la mescalina)

Los alucinógenos no son selectivos para los receptores 5HT, solo, y sus acciones en otros subtipos de receptores de serotonina pueden contribuir a sus acciones de alteración mental (véase el Capítulo 7 y la Figura 7-88). La psilocibina (4-difosforiloxi-N,Ndimetiltriptamina) es un alucinógeno prototípico que se deriva de hongos alucinógenos. Es tanto una droga activa como un profármaco de otro alucinógeno llamado psilocina (N,N-dimetiltriptamina o DMT). Todas, la psilocibina y las demás triptaminas, ergolinas y fenetilaminas de esta categoría actúan no sólo en los receptores 5HT_{2A} sino también en los receptores 5HT_{2B}, 5HT₂, 5HT_{1D}, 5HT_{1E}, 5HT_{2C}, 5HT_g, e incluso más subtipos de receptores de serotonina (véase la Figura 7-88). Algunas pruebas sugieren que los antagonistas del 5HT,,, pero no los antagonistas dopaminérgicos D., pueden revertir la acción de los alucinógenos en humanos, lo que apoya el mecanismo de acción predominante de los alucinógenos como agonistas de los receptores 5HT_{2A} (Figura 13-27).

Los alucinógenos pueden producir una tolerancia increible, a veces después de una sola dosis. Se hipotetiza que la desensibilización de los receptores 5HT,, subyace a esta rápida tolerancia clínica y farmacológica. Otra dimensión única del abuso de alucinógenos es la producción de "flashbacks", concretamente la recurrencia espontánea de algunos de los síntomas de la intoxicación que dura desde unos pocos segundos a varias horas, pero en la ausencia de administración reciente de alucinógenos. Esto ocurre de días a meses después de la última experiencia con drogas y aparentemente puede precipitarse por numerosos estímulos ambientales. El mecanismo psicofarmacológico subyacente de los flashbacks es desconocido, pero su fenomenología sugiere la posibilidad de la adaptación neuroquímica del sistema serotoninérgico y de sus receptores, asociada a una tolerancia inversa de una larga duración sorprendente. De forma alternativa los flashbacks pueden ser una forma de condicionamiento emocional grabado en la amigdala y luego desencadenados con una experiencia emocional posterior, que ocurre cuando uno no está tomando alucinógenos; sin embargo, revive la memoria de lo que ocurrió durante la intoxicación. Esto puede precipitar toda una sucesión de sensaciones que ocurrieron durante la intoxicación con alucinógenos y es análogo al tipo de re-experiencia tipo flashback que ocurre sin drogas en pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT) y es por ello por lo que las

Mecanismo de los alucinógenos en los receptores 5HT2A

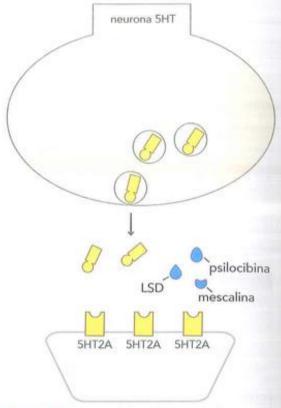


Figura 13-27 Mecanismo de los alucinógenos en los receptores 5HT_{2A}. Aquí se muestra la acción primaria de las drogas alucinógenas como el LSD, la mescalina, la psilocibina: concretamente el agonismo de los receptores 5HT_{2A}. Los alucinógenos pueden tener acciones adicionales en otros receptores serotoninérgicos.

drogas alucinógenas y empatógenas se utilizan ahora con cautela con fines terapéuticos en el TEPT (véase más adelante).

El estado de intoxicación alucinógena, conocido como "viaje", se asocia con cambios en las experiencias sensoriales, incluidas las ilusiones visuales y a veces alucinaciones. En realidad, los alucinógenos no suelen causar alucinaciones (la percepción aparente de algo que en realidad no está presente), sino que es mucho más probable que causen ilusiones (distorsiones de experiencias sensoriales que están presentes). Estas experiencias se producen con un nivel de conciencia claro y una falta de confusión y pueden ser tanto psicodélicas como psicotomiméticas. Psicodelia es el término que designa la experiencia subjetiva que,

13

a partir de una consciencia sensorial aumentada se tiene una experiencia subjetiva de que la mente se expande, de estar en unión con toda la humanidad o el universo, como una especie de experiencia religiosa. Psicoticomimético significa que la experiencia mimetiza un estado de psicosis, pero la semejanza entre un viaje y la psicosis es superficial en el mejor de los casos. Los estimulantes cocaína y anfetamina, junto con la droga de discoteca fenciclidina (FCP) mimetizan la psicosis mucho más genuinamente (ver Capítulo 4 y a continuación). La intoxicación por alucinógenos incluye ilusiones visuales, "estelas" visuales donde la imagen se extiende en rayas como si se moviera alrededor de una estela visual, macropsia y micropsia, labilidad afectiva y emocional, enlentecimiento subjetivo del tiempo, la sensación de que los colores son oídos y de que los sonidos son vistos, intensificación de la percepción sonora, despersonalización y desrealización, manteniendo todavía un estado de completa lucidez y alerta. Otros cambios pueden incluir juicio alterado, miedo a perder la cabeza, ansiedad, náuseas, taquicardia, aumento de la tensión arterial y de la temperatura corporal. No es sorprendente que la intoxicación por alucinógenos pueda causar lo que es percibido como un ataque de pánico, lo que a menudo es llamado "mal viaje". Conforme avanza la intoxicación, uno puede experimentar un estado de confusión aguda (delirium) con desorientación y agitación. Esto puede evolucionar hasta una psicosis abierta, con delirios y paranoia.

Empatógenos

Otra categoría de drogas psicoactivas se denomina empatógeno o entactógeno. Los empatógenos producen un estado alterado de conciencia descrito como experiencias de comunión emocional, unidad, relación, apertura emocional —es decir, empatía o simpatía. El prototipo de empatógeno es la MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina). La MDMA es un derivado sintético de la anfetamina que actúa más selectivamente sobre los transportadores de serotonina (TSER) que sobre los transportadores de dopamina (TDA) y de noradrenalina (NAT), mientras que la propia anfetamina actúa más selectivamente sobre los TDA y los NAT que sobre los TSER.

Las principales acciones de la anfetamina en las sinapsis de dopamina y noradrenalina se explican en el Capítulo 11 y se ilustran en la Figura 11-32. Para sus acciones más importantes sobre la serotonina, la MDMA se dirige al TSER como un inhibidor competitivo y pseudosustrato (Figura 13-28, arriba a la izquierda), uniéndose al mismo sitio donde la serotonina se une a este transportador, inhibiendo así la recaptación de serotonina (Figura 13-28, arriba a la izquierda).

En dosis psicoactivas, tras la inhibición competitiva del TSER (Figura 13-28, arriba a la izquierda), la MDMA

es transportada como un autoestopista hacia el terminal presináptico de la serotonina presináptica. Una vez allí en cantidades suficientes, la MDMA es también un inhibidor competitivo del transportador vesicular de monoaminas (VMAT) para la serotonina (Figura 12-28, arriba a la derecha). Una vez que la MDMA hace autostop en las vesículas sinápticas, desplaza a la serotonina que se encuentra allí, provocando la liberación de la serotonina de las vesículas sinápticas al citoplasma presinápticamente (Figura 12-28, abajo a la izquierda) y luego desde el citoplasma presináptico hacia la sinapsis para actuar en los receptores de serotonina (Figura 12-28, abajo a la derecha). Una vez en la sinapsis la serotonina puede actuar sobre cualquier receptor de serotonina que se encuentre alli, pero la evidencia sugiere que esto es principalmente sobre los receptores 5HT2A, al igual que los alucinógenos. Sin embargo, dado que el estado clínico después de la MDMA difiere un poco del estado clínico después de los alucinógenos, el patrón de acción en los receptores de serotonina probablemente difiere ligeramente. Tanto los estudios en humanos como en animales muestran que las acciones de la MDMA pueden ser bloqueadas por los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que apoya la idea de que la MDMA entra en la neurona presináptica para liberar serotonina a bordo del TSER.

Aunque ciertamente hay un solapamiento entre las experiencias del denominado alucinógeno psilocibina y el denominado empático MDMA, algunas de las diferencias están más ligadas a la cultura que a la ciencia. Los efectos subjetivos de la MDMA destacados por los usuarios incluyen una sensación de bienestar, humor elevado, euforia, una sensación de cercanía con los demás y una mayor sociabilidad. La MDMA puede producir un estado subjetivo complejo, a veces denominado "éxtasis", que es también el nombre que los usuarios dan a la propia MDMA. También se conoce como "Molly", presumiblemente argot para "molecular". La MDMA fue inicialmente popular en la escena de los clubes nocturnos y en fiestas nocturnas ("raves") donde la deshidratación y el sobrecalentamiento por bailar demasiado en espacios cerrados provocaron algunas muertes por hipertermia. Algunos consumidores de MDMA dicen haber experimentado alucinaciones visuales, pseudoalucinaciones/ilusiones, sinestesia, recuerdos o imaginación facilitados, y una percepción alterada del tiempo y el espacio. Otros consumidores de MDMA pueden tener experiencias desagradables de tipo maníaco, desrealización ansiosa, desórdenes del pensamiento, o temores de pérdida de control del pensamiento y del cuerpo.

Disociativos

Los disociativos son los antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), la fenciclidina (FCP) y la ketamina.

Mecanismo de la MDMA en las sinapsis de serotonina

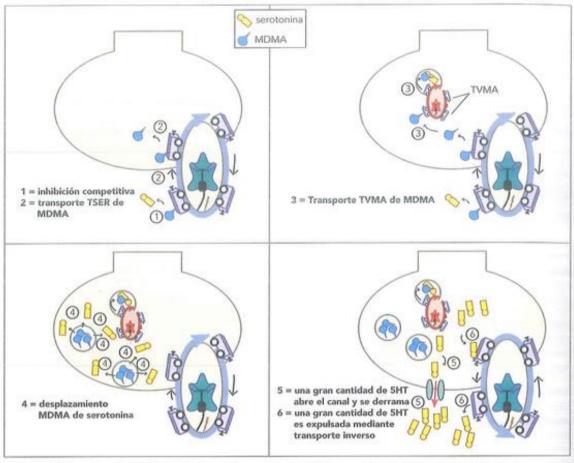


Figura 13-28 Mecanismo de la MDMA en las sinapsis de serotonina. La MDMA es un derivado sintético de la anfetamina que actúa más selectivamente sobre el transportador de serotonina (TSER) que sobre el transportador de dopamina (TDA). La MDMA es un inhibidor competitivo y un pseudosustrato de los TSER, por lo que bloquea la unión de la serotonina (1) y se introduce en el terminal de la serotonina a través de los TSER (2). La MDMA también es un inhibidor competitivo de los transportadores vesiculares de monoaminas (TVMA) y puede empaquetarse en vesículas (3). A niveles elevados, la MDMA provoca el desplazamiento de la serotonina de las vesículas al terminal (4). Además, una vez alcanzado un umbral crítico de serotonina, esta será expulsada del terminal a través de dos mecanismos: la apertura de canales para permitir un vertido masivo de serotonina en la sinapsis (5) y la inversión de los TSER (6).

Ambos actúan en el mismo sitio en los receptores NMDA (presentado en el Capítulo 4 y se ilustran en las Figuras 4-1, 4-29B, 4-30 a 4-33, y la Tabla 4-1). Estos agentes fueron originalmente desarrollados como anestésicos porque causan un estado disociativo caracterizado por catalepsia, amnesia y analgesia. En este estado los pacientes experimentan percepciones distorsionadas de la vista y el sonido, y sensaciones de separación –disociación- de su entorno. Las señales del cerebro a la mente consciente y al cuerpo parecen estar bloqueadas. Si es lo suficientemente

profunda para una cirugía o un procedimiento doloroso, se considera una forma de anestesia, llamada anestesia disociativa, en la que el paciente no pierde necesariamente la conciencia. Sin embargo, experimenta una sensación de disociación consciente en la que se desconecta del entorno y de su cuerpo y experimenta una falta de continuidad entre los pensamientos, los recuerdos, el entorno, las acciones y la identidad. Este estado disociativo puede asociarse a alucinaciones, sensaciones de privación sensorial y un estado de sueño o trance.

13

En dosis más altas, la FCP y la ketamina tienen efectos depresivos generales y producen sedación, depresión respiratoria, analgesia, anestesia y ataxia, así como alteraciones cognitivas y de la memoria y amnesia. La FCP demostró ser inaceptable para este uso porque induce una experiencia única psicoticomimética/ alucinatoria muy similar a la esquizofrenia, a menudo al salir de un estado de anestesia (véase el Capítulo 4 y las Figuras 4-1, 4-30 a 4-33, y la Tabla 4-1).

La hipoactividad de receptor NMDA que es causada por la FCP ha llegado a ser un modelo para las anormalidades postuladas del mismo neurotransmisor que subyacen en la esquizofrenia. La FCP también causa intensa analgesia, amnesia y delirio, acciones tanto estimulantes como depresoras, marcha tambaleante, lenguaje farfullante y una forma peculiar de nistagmo (nistagmo vertical). Un grado mayor de intoxicación puede causar catatonia (excitación alternante con estupor y catalepsia), alucinaciones, delirios, paranoia, desorientación y pérdida de la capacidad de juicio. La sobredosis puede incluir coma, temperatura extremadamente alta, convulsiones y destrucción muscular (rabdomiólisis).

Su análogo estructural y con un mecanismo asociado, la ketamina, se usa todavía como anestésico, pero causa muchas menos experiencias psicoticomiméticas/ alucinatorias. También se usa en el ámbito veterinario como tranquilizante. Sin embargo, hay gente que abusa de la ketamina, una de las "drogas de discoteca" a veces llamada "special K" en inglés. En dosis subanestésicas, los disociativos alteran muchos de los mismos procesos cognitivos y perceptivos afectados por otras drogas alucinógenas como la mescalina, el LSD y la psilocibina, por lo que también se consideran alucinógenos y psicodélicos.

Sin embargo, las alucinaciones son mucho menos comunes con ketamina en las dosis subanestésicas utilizadas para tratar la depresión, y a estas dosis las diferencias subjetivas más significativas entre los disociativos y los alucinógenos (como el LSD, la psilocibina y la mescalina) son los efectos disociativos de la ketamina, incluyendo despersonalización, sensación de ser irreal, desconectado de uno mismo, o incapaz de controlar las propias acciones; y la desrealización, la sensación de que el mundo exterior es irreal o que se está soñando.

En su administración en forma de infusión subanestésica o como spray nasal, la ketamina y su enantiómero, la esketamina, se tratan como opciones de inicio rápido para la depresión resistente al tratamiento en el Capítulo 7 y se ilustran en Figuras 7-59 a 7-63. Estos agentes también se encuentran en fase de ensayo para eliminar rápidamente los pensamientos suicidas y están apareciendo algunos estudios que combinan la ketamina/esketamina con sesiones de psicoterapia para

diversas afecciones. Los sentimientos de disociación pueden utilizarse hipotéticamente para dar forma a los resultados psicoterapéuticos, como se comenta a continuación.

¿Abusar hasta la abstinencia?

Básicamente, todos los tratamientos actuales para la adicción a sustancias se centran en el "me gusta" y el "quiero" (gusto y deseo) relativo a las drogas, es decir la primera fase de la adicción *impulsada* por la búsqueda impulsiva de recompensa (Figura 13-29A). Todos ellos lo hacen bloqueando las acciones agudas de los receptores (por ejemplo, de la nicotina, el alcohol o los opioides; no hay tratamientos aprobados para los estimulantes). Sin embargo, ninguno de los tratamientos actualmente aprobados para abuso de sustancias son capaces de bloquear la migración del control de la parte ventral a la dorsal (Figuras 13-1 y 13-2) y de la impulsividad a la compulsividad (Figura 13-29A). Esto se debe a que no conocemos el mecanismo de esta adaptación neuronal, por lo que no podemos (todavía) bloquearla.

Y lo que es más importante, los pacientes adictos no suelen ser tratados durante la fase de impulsividad, cuando todavía están desarrollando la adicción y cuando las acciones de bloqueo de los receptores de los fármacos podrían ser más útil para prevenir el condicionamiento estímulo-respuesta. En cambio, las personas con adicción a sustancias casi siempre buscan tratamiento durante la fase de compulsividad de su enfermedad, una vez que el condicionamiento estímulo-respuesta ya se ha producido y el circuito del hábito está firmemente en control. Lamentablemente, actualmente no podemos revertir este fenómeno farmacológicamente, sino sólo mediante la abstinencia a largo plazo, con la esperanza de revertir el condicionamiento estímulo-respuesta con el tiempo. Mantener la abstinencia el tiempo suficiente para que esto ocurra mientras se está en las garras de la adicción es el problema para cualquier tratamiento eficaz, por supuesto.

Por otro lado, hay informes anecdóticos de que la combinación de tratamientos psicofarmacológicos que pueden bloquear la droga de abuso con la extinción de la recompensa mediante el refuerzo del abuso de esa droga puede facilitar la reversión del hábito de la droga. ¿Cómo puede un mayor abuso de una droga conducir a no abusar de esa droga? Este novedoso concepto proviene de observaciones de que cuando los pacientes adictos están en el proceso de búsqueda de abstinencia, a menudo tienen "deslices" y "hacen trampas". Podemos decir que se "caen del vagón" -o cualquier otra expresión para indicar que vuelven a consumir -porque la naturaleza de la recuperación es recaer. Si es usted jinete, probablemente conozca la expresión "no eres un jinete hasta que te has caído del caballo siete veces". Eso es porque en la naturaleza de la equitación -por desgracia- está el

Las malas adaptaciones de la vía de la recompensa pueden cambiar el comportamiento de normal a impulsivo y a compulsivo

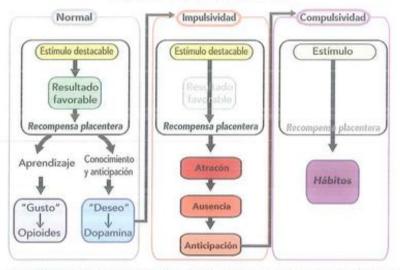


Figura 13-29A Malas adaptaciones de la via de la recompensa. Izquierda: En condiciones normales, si un estimulo destacable provoca un resultado favorable, este comportamiento será codificado como una recompensa placentera. El aprendizaje de esta recompensa placentera se denomina "gusto" y es un proceso dependiente de los opioides. El conocimiento y la anticipación de esta recompensa placentera se denomina "deseo" y es un proceso dependiente de la dopamina. Centro: Se cree que un aumento del "deseo" subyace a la impulsividad, de forma que el impulso por la recompensa placentera supera el resultado y el comportamiento se repite sin previsión. La repetición de la conducta impulsiva no se produce siempre, y la ausencia del comportamiento puede llevar a un mayor deseo, o anticipación, de la recompensa. Es este ciclo de atracón-abstinencia-anticipación el que puede llevar a la compulsividad. Derecha: Cuando un comportamiento se convierte en compulsivo, la recompensa y a no importa y el comportamiento es impulsado estrictamente por el estimulo. Es a través de este mecanismo que se desarrollan los hábitos.

Inversión del aprendizaje de hábitos y el potencial de naltrexona invectable de acción prolongada

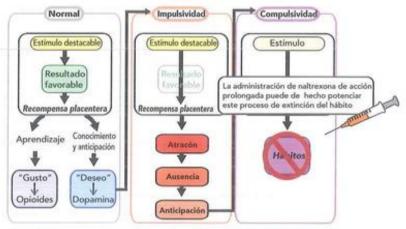


Figura 13-298 Revertir el aprendizaje del hábito. Dado que el abuso de drogas es una forma de comportamiento aprendido, es teóricamente posible inducir la extinción farmacológica. En el caso de la dependencia del alcohol o de los opioides, esto puede lograrse teóricamente administrando un antagonista μ-opioide al mismo tiempo que se consume el alcohol o los opioides (en lugar de hacerlo durante la abstinencia). Esto impide cualquier disfrute o euforía asociada a la toma de la sustancia. Si este método tiene éxito a corto plazo y se repite una y otra vez, comienza el proceso de extinción o reversión del hábito. Con el tiempo, la respuesta condicionada de consumir alcohol o tomar un opioide en respuesta a los estímulos condicionados (señales ambientales y de abstinencia) se extingue. En teoría, el cerebro está "reaprendiendo" a disociar el consumo de alcohol u opioides de los estímulos pasados y el control vuelve a los circuitos de acciones voluntarias y se aleja de los circuitos de hábitos involuntarios.

caerse, especialmente cuando se está aprendiendo. Del mismo modo, la naturaleza de la recuperación es recaer, y de hecho, tal vez siete veces o más antes de llegar a la verdadera abstinencia. El novedoso concepto que aquí se explica aprovecha esta inevitabilidad de múltiples recaídas para invertir el circuito del hábito aprendiendo que la recaída ya no es gratificante.

Beber hasta la sobriedad

Esta idea utiliza los mecanismos propios del cerebro de neuroplasticidad, aprendizaje y migración de control en el circuito impulsivo-compulsivo para inducir la extinción farmacológica. Dado que el abuso de drogas es una forma de comportamiento aprendido, los pacientes con alcoholismo experimentan refuerzo (a través del sistema opioide) cuando beben (explicado anteriormente e ilustrado en las Figuras 13-15 y 13-16). Contrariamente a las creencias anteriores, la desintoxicación y la privación de alcohol no detienen el ansia de beber, sino que aumentan el consumo posterior de alcohol. Los alcohólicos recuperados suelen mencionar que muchos años después de haber bebido por última vez, siguen sintiendo unas ganas tremendas de beber al pasar por delante de su bar favorito, un vestigio de su hábito alcohólico incompletamente extinguido.

Así, la idea es dar alcohol al alcohólico activo y hacer que como paciente experimente la falta de disfrute, la falta de euforia, y la pérdida del ansia por el consumo que normalmente produce el alcohol, especialmente el consumo excesivo. El programa consiste en tomar un antagonista opiáceo oral (por ejemplo, naltrexona o nalmefeno) aproximadamente una hora antes de consumir alcohol. Cuando el alcohol ya no produce los efectos deseados debido al antagonista opiáceo, deja de tener su efecto de refuerzo. Si esta estrategia tiene éxito a corto plazo, y se repite una y otra vez, se inicia el proceso de extinción. El paciente aprende poco a poco que no puede sumar más ingesta de alcohol a su antagonista opiáceo y la bebida deja de ser gratificante. O, al menos, la recompensa queda muy atenuada y el hábito de consumir alcohol se extingue, al menos parcialmente, haciendo que la abstinencia final sea más fácil de alcanzar, al menos en teoría. El bloqueo de las propiedades de refuerzo del alcohol debilita las respuestas automáticas sin sentido a las señales del entorno para beber. La teoría dice que si beber no produce un refuerzo, la bebida disminuirá. Es igual que el perro pavloviano condicionado, al que se le hace la boca agua con la campana, pero que cuando ya no asocia la campana a la comida, tarde o temprano la salivación involuntaria se extingue; la campana deja de producir salivación.

Conocida como método Sinclair y estrenada en Escandinavia, esta intervención terapéutica para el alcoholismo se ha probado en muchos estudios clínicos con buenos resultados. Es interesante la observación de que los antagonistas de los opioides son particularmente eficaces cuando se combinan con la bebida, pero relativamente ineficaces cuando se administran durante la abstinencia. Esto encaja con la noción de que para revertir el "hábito" de beber, el aprendizaje por extinción debe tener lugar cuando la recompensa de abusar del alcohol no se asocia con la ingesta de alcohol (Figura 13-29B). Esto también puede hacerse cuando se intenta (fracasando) sumar el consumo de alcohol a una inyección de naltrexona de acción prolongada. Desgraciadamente, se prescribe muy poco tratamiento con antagonistas opioides para el trastorno por consumo de alcohol. Una de las razones podría ser que el tratamiento con antagonistas opiáceos es más eficaz para reducir el consumo excesivo de alcohol que para promover la abstinencia completa.

Inyectarse hasta la abstinencia de heroina

Los investigadores escandinavos y de otros países también han observado que los individuos con trastorno por consumo de opioides actúan de forma similar a los que padecen un trastorno por consumo de alcohol en respuesta al tratamiento con antagonistas de los opioides. Es decir, los individuos dependientes de opioides que intentan invectarse naltrexona de acción prolongada sumada a un opioide ilicito de la calle descubren que el opioide ya no les refuerza. Cuantas más veces se intente pero no se logre el "subidón", más rápido se desarrolla la extinción de su hábito, aprendiendo que las invecciones no están asociadas a la recompensa (Figura 13-29B). La conducta aprendida de refuerzo de los opioides se invierte lentamente, ya que el acto de inyectarse un opioide no es gratificante. Finalmente, la respuesta condicionada de tomar un opioide en respuesta a estímulos condicionados (señales ambientales y abstinencia) se extingue (Figura 13-29B). En teoría, el cerebro está "reaprendiendo" a disociar el consumo de opiáceos de los estímulos del pasado y el control vuelve a los circuitos de acciones voluntarias, abandonando los circuitos del hábito involuntario. Desgraciadamente, se prescribe muy poco tratamiento con antagonistas de los opioides a los adictos a los opioides.

Fumar hasta dejar de fumar

Este mismo fenómeno de "engaño" que ayuda al desarrollo de la abstinencia debido a la extinción conductual y farmacológica también se ha utilizado para dejar de fumar. Muchos fumadores que siguen tratamientos para dejar de fumar, sin embargo, simultáneamente fuman. Así, estos pacientes suman los cigarrillos a su parche de nicotina o bupropión, son capaces de calmar el ansia y permiten que su hábito se perpetúe a pesar del tratamiento.

Sin embargo, con el agonista parcial nicotínico vareniclina no pueden fumar adicionalmente sobre este tratamiento ya que tiene mayor afinidad por los receptores nicotínicos que la propia nicotina y el resultado es la falta de refuerzo del engaño mientras se toma vareniclina. Si fumar a la vez que se toma vareniclina ya no refuerza y esto se repite una y otra vez, como ocurre con el alcohol y los opioides, el tabaquismo se extingue como respuesta condicionada a medida que el cerebro "desaprende" el hábito de fumar (Figura 13-29B).

¿Disociación «terapéutica», alucinaciones y empatía?

La capacidad de los agentes disociativos, los alucinógenos y los empatógenos para producir experiencias de tipo místico ha sido utilizada en culturas antiguas y poblaciones indígenas con fines religiosos y curativos durante siglos. En la era moderna, estos mismos agentes se usan en un proceso llamado "psicoterapia asistida por disociación" para producir estas mismas experiencias en un entorno controlado con un psicoterapeuta. La idea es que los estados místicos con sensaciones de lo ilimitado, la unidad interna y externa, la sacralidad, la percepción "noética", la trascendencia del tiempo y el espacio, un estado de ánimo positivo profundo, y la inefabilidad pueden ser guiados en psicoterapia para "curar" potencialmente algunos de los trastornos más resistentes al tratamiento de la psiquiatría.

Este enfoque se encuentra en su fase inicial, y los parámetros que podrían conducir a un resultado exitoso aún están siendo definidos. Algunas de las variables son lo que se denomina "set", "setting" y "cast" en inglés. Es decir, cuál es la "disposición" o "set" del paciente; cuál es el "escenario" o "setting", incluidos los sonidos de la sala en la que se produce esta experiencia; y quiénes forman parte del "reparto" o "cast", incluido el terapeuta y cualquier otra persona presente. Las variables de preparación que deben aclararse incluyen haber establecido una relación de confianza entre el paciente y el terapeuta de antemano, explicar al paciente lo que el paciente puede esperar, y la selección del fármaco, la dosis y la psicoterapia de acompañamiento. Pocas de estas variables están bien establecidas todavía. La mayoría de estos métodos hasta la fecha han utilizado ketamina, psilocibina o MDMA para inducir el estado psicológico disociativo o místico en la consulta del terapeuta, mientras se lleva a cabo la psicoterapia durante varias horas. Las psicoterapias estudiadas incluyen estrategias no dirigidas/autodirigidas, modificación de la conducta basada en mindfulness. terapia de mejora de la motivación y otras.

Psicoterapia asistida con ketamina

El uso de ketamina y esketamina sin psicoterapia para la depresión resistente al tratamiento queda tratado en el Capítulo 7 e ilustrado en las Figuras 7-59 a 7-62. En la actualidad, los investigadores están evaluando las infusiones subanestésicas de ketamina para el tratamiento del craving y el abuso de una amplia gama de sustancias, como la cocaína, la nicotina y el alcohol, con cierto éxito. Una de las ideas que subyacen al uso de la ketamina es promover la plasticidad neuronal prefrontal

(véanse las Figuras 7-61 y 7-62) para invertir la migración del control neuronal relacionada con las drogas de ventral a dorsal (ampliamente tratada en este capítulo, véase la Figura 13-29A), y facilitarlo con la orientación de un psicoterapeuta.

Psicoterapia asistida por psilocibina

Originalmente utilizada para el tratamiento de la ansiedad relacionada con el cáncer en fase avanzada, el uso de la psilocibina se ha ampliado al tratamiento de otros trastornos de ansiedad resistentes y, en particular. a la depresión resistente al tratamiento, con algunos resultados preliminares prometedores. La psilocibina también se está investigando en el TOC, el dolor, diversas adicciones, la disfunción sexual, las cefaleas en racimo, las lesiones cerebrales traumáticas leves y muchas otras enfermedades. No se sabe si el estado psicológico inducido por la psilocibina o la farmacología de la psilocibina es responsable de algún efecto terapéutico, o si las diferencias entre estas variables y las inducidas por la ketamina o la MDMA juegan un papel a la hora de determinar qué pacientes y con qué trastornos, podrían responder. Queda por esclarecer cualquier papel de los receptores 5HT,, en el desencadenamiento de cambios neuroplásticos potencialmente favorables análogos a los observados con la ketamina.

Psicoterapia asistida por MDMA

Aquí se parte de la base de que un estado empático inducido por la MDMA puede ser incluso mejor que un estado místico inducido por la psilocibina o un estado disociativo inducido por la ketamina, en el sentido de que hace que el paciente esté más dispuesto a explorar recuerdos dolorosos. La MDMA se ha estudiado sobre todo en TEPT, intentando reducir los recuerdos traumáticos y los síntomas que los desencadenan. El tratamiento de primera línea del TEPT es la terapia de exposición (extinción del miedo), pero hay muchos pacientes para los que la exposición repetida al recuerdo traumático no tiene éxito o es demasiado dolorosa. La extinción de los recuerdos que provocan miedo se trata en el Capítulo 8 sobre trastornos de ansiedad y queda ilustrada en las Figuras 8-21 y 8-22.

La MDMA puede proporcionar potencialmente un estado psicológico seguro donde es posible una exploración autodirigida de los recuerdos dolorosos en presencia de un terapeuta, para contextualizarlos y así reducirlos. En el Capítulo 8, se aborda el proceso de reconsolidación de los recuerdos traumáticos y se ilustra en las Figuras 8-21 y 8-22. En esta formulación, se cree que es posible debilitar los recuerdos emocionales o incluso borrarlos en el momento en que se reexperimentan. La noción es que la reexperimentación del recuerdo traumático en un estado psicológico seguro inducido por la MDMA, y acompañado por un terapeuta

de confianza y con experiencia, puede facilitar el bloqueo o el debilitamiento de la reconsolidación de los recuerdos emocionales dolorosos.

ADICCIONES CONDUCTUALES

Trastorno de ingesta compulsiva o atracones

¿Puede uno volverse adicto a la comida? ¿Pueden los circuitos cerebrales obligarnos a comer? Aunque la «adicción a la comida» todavía no se acepta como diagnóstico formal, el trastorno de ingesta compulsiva o atracones (BED, del inglés binge eating disorder) es ahora un diagnóstico formal del DSM. Cuando los estímulos externos son desencadenantes de hábitos alimentarios maladaptativos que se ejecutan a pesar de una aparente saciedad y consecuencias negativas para la salud, se trata de una compulsión y un hábito, con la formación de conductas alimentarias aberrantes de manera análoga a la adicción a las drogas. La alimentación compulsiva en el BED y la bulimia tendría su reflejo en el rechazo compulsivo de la comida, como en la anorexia nerviosa. El BED se caracteriza por la pérdida de control sobre la alimentación, al igual que el abuso de sustancias tiene una pérdida de control sobre la búsqueda y el consumo de una sustancia. Para los criterios diagnósticos y descripciones clínicas del BED, así como la diferenciación de la bulimia nerviosa, el lector puede consultar la bibliografía de referencia estándar. En este caso, abordamos el constructo del BED como un trastorno impulsivo-compulsivo. Brevemente, el BED se define como la presencia de episodios recurrentes de atracones, en los que se come en un tiempo determinado, una cantidad de comida mayor que la que la mayoría de las personas comería en un tiempo similar en circunstancias similares. Lo que antes era quizás una comida placentera para satisfacer el hambre y el apetito se convierte en algo sin sentido, compulsivo, fuera de control y asociado con una marcada angustia. No todas las personas con BED son obesas y no todas las personas con obesidad tienen BED, aunque cerca de la mitad de las personas con BED son obesas. El BED es el trastorno alimentario más común, pero a menudo no se diagnostica. Muchos médicos no preguntan sobre este trastorno aunque el paciente sea obeso, tal vez por miedo a que sea tomado como una ofensa por el paciente. Es una realidad que la mayoría de los pacientes con obesidad que acuden a un profesional de la salud tienen una condición psiquiátrica comórbida, y generalmente buscan tratamiento para ello más que para los atracones. De hecho, el 80% de los pacientes con BED cumplen los criterios de un trastorno del humor, trastorno de ansiedad, otro trastorno por abuso de sustancias o TDAH. Una cosa que el médico debe recordar es preguntar sobre los atracones en pacientes con cualquiera de estas condiciones porque existe un tratamiento y las complicaciones a largo plazo de la obesidad son serias (discutido en el Capítulo 5 sobre medicamentos para la psicosis). De hecho, el

precursor de D-anfetamina lisdexanfetamina, analizada en el Capítulo 11 sobre TDAH, e ilustrada en la Figura 11-31 es el único tratamiento aprobado para el BED.

Entre los agentes con eficacia y efectos secundarios limitados usados fuera de ficha se incluye el topiramato, varios fármacos para tratar la depresión y la naltrexona. El BED es otra condición que pertenece al grupo de los trastornos adictivos y se incluye entre los trastornos impulsivo-compulsivos, ya que también se cree que está relacionado con anomalías en los circuitos corticales del estriado en los que la impulsividad (Figura 13-1) conduce a la compulsividad (Figura 13-2). El mecanismo de la D-anfetamina que revierte los síntomas de los atracones puede no deberse a la supresión del apetito, ya que el apetito deja de ser el motor del trastorno de atracones cuando se convierte en algo compulsivo. En cambio, se sabe que los estimulantes inducen la neuroplasticidad, sobre todo en el estriado.

Hipotéticamente, la estimulación de la neuroplasticidad estriatal podría ayudar a revertir las conductas relacionadas con la comida que migran del control ventral al dorsal cuando la alimentación impulsiva se convierte en compulsiva. En cuanto los trastornos impulsivo-compulsivos, la mayoría de los estudios que añaden distintas psicoterapias al tratamiento farmacológico del BED notifica una mejora de la eficacia.

Otras adicciones conductuales

Aunque conductas como las apuestas o ludopatía y el exceso de juego por internet tienen muchos paralelismos con el BED y con los trastornos de abuso de sustancias, ann no se reconocen formalmente como "adicciones" conductuales. La adicción a Internet puede implicar una incapacidad para detener la conducta, tolerancia, abstinencia y alivio cuando se reinicia la conducta. Muchos expertos creen que la ludopatía debería clasificarse, junto con la drogadicción y la adicción a las drogas y el BED como un trastorno de adicción conductual/abuso no de sustancias. La ludopatía se caracteriza por repetidos esfuerzos infructuosos por dejar de jugar a pesar de las consecuencias adversas, la tolerancia (apostar cantidades de dinero cada vez mayores), retraimiento psicológico cuando no se juega, y alivio cuando se reinicia el juego. Se ha observado la ludopatía tras el tratamiento con agonistas y agonistas parciales de la dopamina, indicando que la estimulación del sistema mesolímbico de recompensa de la dopamina puede inducir el juego en algunos pacientes. La neurobiología y el tratamiento de otros trastornos conductuales enumerados en la Tabla 13-1 se están investigando como posibles cambios de impulsivos a compulsivos y, por tanto, ventrales a dorsales, anormales o indeseados. La esperanza es que las terapias útiles para alguno de los trastornos impulsivo-compulsivos puedan ser útiles en todo el espectro de trastornos de este grupo.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO Y TRASTORNOS ASOCIADOS

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se clasificaba en el pasado como un trastorno de ansiedad (Figura 13-30), pero ahora es situado en su propia categoría por algunos sistemas de diagnóstico como el DSM-5. En el TOC, muchos pacientes experimentan una intensa necesidad de realizar actos estereotípicos, ritualísticos, a pesar de tener plena consciencia de la falta de sentido y de lo excesivo de estas conductas y a pesar de no tener un deseo real de obtener el resultado de estas acciones. Los tipos de compulsividad más comunes consisten en hacer comprobaciones y en la limpieza. En el TOC, una inclinación general hacia el hábito podría ser expresada únicamente como evitación, derivándose desde la ansiedad comórbida que informan. En el contexto de alta ansiedad, las respuestas de evitación supersticiosas podrían ofrecer alivio, lo que refuerza la conducta. El estrés y la ansiedad podrían reforzar la formación de hábitos, ya sean positivamente o negativamente motivados. Sin embargo, conforme el hábito se vuelve progresivamente compulsivo, la experiencia de alivio podría dejar de ser el impulso, pasando la conducta a un control externo como respuesta condicionada. Se suele considerar que las conductas inflexibles excesivas se realizan para neutralizar la ansiedad o el malestar provocado por obsesiones concretas. Paradójicamente, aunque los pacientes de TOC se sienten impulsados a estas conductas, suelen darse cuenta de que son más contraproducentes que útiles. ¿Por qué las realizan entonces? Más que conceptualizar las conductas compulsivas como orientadas a un

objetivo para reducir la ansiedad (Figura 13-30), estos rituales se pueden entender como hábitos provocados de manera no intencionada a partir de un estímulo del entorno. Por eso algunos sistemas diagnósticos ya no categorizan el TOC como trastorno de ansiedad.

Los hábitos compulsivos provocados por estímulos ambientales en el TOC son hipotéticamente el mismo fenómeno dentro de los mismos neurocircuitos descritos a lo largo de este capítulo para la adicción. Por lo tanto, ¿son los pacientes con TOC adictos a sus obsesiones y a sus compulsiones? Ciertamente, esa es una forma de ver los síntomas del TOC. Los pacientes con TOC han demostrado una falta de procesamiento eficiente de la información en su corteza orbitofrontal (Figura 13-2) y falta de flexibilidad cognitiva, por lo que no pueden inhibir sus respuestas/hábitos compulsivos.

Al igual que los drogadictos, este aprendizaje de hábitos hipotético en el TOC, llamado adicción cuando se aplica a las drogas, el juego y los atracones, puede reducirse o revertirse con exposición y prevención de la respuesta, que implica la exposición gradual a estímulos o situaciones que provocan ansiedad, y la prevención de la evitación asociada. Este tipo de terapia cognitivo-conductual tendría su efecto terapéutico al romper el patrón de evitación compulsiva que confiere control dominante al entorno externo (como la visión de una puerta, que provoca la comprobación) y que también mantiene una ansiedad inadecuada. En lugar de considerar las compulsiones como reacciones conductuales a obsesiones anormales, puede ocurrir lo contrario: las obsesiones en el TOC de hecho, pueden ser racionalizaciones post hoc de impulsos compulsivos inexplicables. Por desgracia, este mismo tipo de terapia cognitivo-conductual a menudo ha demostrado ser menos eficaz en las adicciones a las drogas y conductuales. Si tiene éxito, la terapia cognitivo-

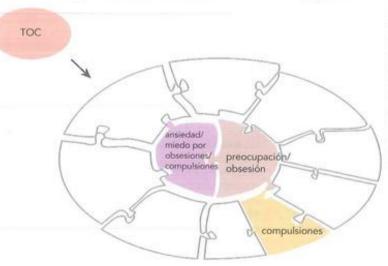


Figura 13-30 Trastomo obsesivocompulsivo (TOC). Aquí se muestran los sintomas tipicamente asociados con el TOC e incluyen obsesiones que son intrusivas y no deseadas y que causan una marcada ansiedad o angustia, así como compulsiones que están destinadas a prevenir o suprimir la angustia relacionada con los pensamientos obsesivos. Las compulsiones pueden ser comportamientos repetitivos (por ejemplo, lavarse las manos, hacer comprobaciones) o actos mentales (por ej., rezar, contar).

conductual revierte hábitos en el TOC ya que ayuda terapéuticamente a migrar el neurocircuito de control de las conductas del TOC desde la parte dorsal a la parte ventral, que es donde debe estar. Alguna otra forma de hacer esto mismo puede ser la clave para desarrollar tratamientos sólidos para las adicciones, la mayoría de los cuales cuentan con pocos o ningún fármaco o intervención terapéutica de alta eficacia.

El tratamiento farmacológico de primera línea para el TOC en la actualidad es uno de los ISRS, aunque su eficacia es modesta y la mitad de los pacientes tratados con estos agentes muestran respuestas poco satisfactorias. Los tratamientos conductuales, como la terapia de exposición con prevención de la respuesta suelen ser más eficaces que los tratamientos serotoninérgicos. Parece que las terapias serotoninérgicas suprimen el neurocircuito anormal, mientras que la terapia de exposición puede en realidad revertir el neurocircuito anormal porque los síntomas siguen mejorando después de suspender la terapia de exposición, pero no después de suspender los ISRS. Aunque los tratamientos de segunda línea con uno de los antidepresivos tricíclicos con propiedades serotoninérgicas, la clomipramina, con inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) o con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), merecen todos consideración, la mejor opción farmacológica para un paciente que ha fracasado con varios ISRS suele ser considerar dosis muy altas de un ISRS o el aumento de un ISRS con un bloqueador de la serotonina-dopamina. Los mecanismos de acción de todos estos agentes se tratan en detalle en los Capítulos 5 y 7. También se puede considerar la potenciación de un ISRS con una benzodiacepina, litio o buspirona. La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es un tratamiento para el TOC. Los tratamientos experimentales para el TOC incluyen la estimulación cerebral profunda, o incluso la ablación estereotáctica de las vías impulsivo-compulsivas mostradas en las Figuras 13-1 y 13-2, para los casos más resistentes.

Las afecciones relacionadas con el TOC pueden tener cierta respuesta a los ISRS, incluyendo el acaparamiento, las compras compulsivas, pellizcarse la piel y el trastorno dismórfico corporal, pero no especialmente la tricotilomanía (arrancarse el pelo compulsivamente). Ningún agente está oficialmente aprobado para ninguna de estas condiciones (Tabla 13-1). El trastorno dismórfico corporal es la preocupación por defectos percibidos en la apariencia personal que causan una conducta repetitiva como mirarse al espejo, acicalarse continuamente, y buscar seguridad. Incluso las preocupaciones por la salud, la función corporal y el dolor tal como existen en la hipocondriasis y la somatización pueden ser considerados como tipos de obsesiones. Está claro que se necesitan tratamientos más sólidos con un mecanismo de acción diferente para el grupo de trastornos obsesivo-compulsivos.

TRASTORNOS DEL CONTROL DE LOS IMPULSOS

En la Tabla 13-1 se recogen una gran variedad de trastornos que cursan con falta de control de la impulsividad. Está por demostrar cuántos de estos trastornos se pueden conceptualizar dentro del espectro impulsivo-compulsivo, con anormalidades de circuitos cortico-estriatales, pero los paralelos descriptivos entre los síntomas impulsivos de estas condiciones diversas y variadas da validez a esta noción. Dado que la impulsividad de ninguna de estas enfermedades tiene un tratamiento aprobado, nos queda la esperanza de que las intervenciones que funcionen en uno de los trastornos impulsivo-compulsivos puedan ser efectivas en todo el espectro de trastornos que comparten esta misma dimensión de la psicopatología. Sin embargo, esto está por demostrar y tiene el riesgo de simplificar en exceso algunos trastornos muy complejos y muy diferentes (Tabla 13-1). Un principio general que se está probando y que puede aplicarse en toda la línea de estos numerosos y variados trastornos es que las intervenciones que pueden detener la repetición frecuente de conductas impulsivas gratificantes a corto plazo pueden detener la repetición frecuente de los comportamientos impulsivos gratificantes a corto plazo, evitando que se conviertan en hábitos a largo plazo que conducen a malos resultados funcionales.

La agresividad y la violencia han sido durante mucho tiempo temas controvertidos en la psiquiatría. Los expertos clasifican la violencia como psicótica, impulsiva o psicopática, siendo la más común la impulsiva (Figura 13-31). Quizás de manera sorprendente, el tipo de acto violento menos frecuente es el que se debe a la psicopatía fría y calculada. La violencia psicopática parece ser la más letal y la que menos responde al tratamiento. Aproximadamente el 20% de los actos violentos son de la variedad psicótica y requieren tratamiento estándar, si no agresivo, para la enfermedad psicótica subyacente. El tipo más frecuente de acto violento es impulsivo, especialmente en entornos institucionales y en particular en pacientes con enfermedades psicóticas subyacentes

(Figura 13-31).

Cada tipo de agresión puede ser atribuible a una disfunción de los circuitos neuronales, ya que la violencia impulsiva está vinculada a los mismos problemas de equilibrio entre la inhibición descendente y los impulsos emocionales ascendentes, como se explica en el Capítulo 12 sobre la agitación en la demencia y tal como se ilustra en las Figuras 12-43 y 12-44. La violencia impulsiva puede ocurrir en trastornos psicóticos de muchos tipos, incluyendo la psicosis inducida por drogas, la esquizofrenia y la manía bipolar, así como en el trastorno límite de la personalidad y otros trastornos impulsivocompulsivos (Tabla 13-1). El tratamiento de la afección subyacente, a menudo con fármacos para la psicosis (ver

La heterogeneidad de la violencia

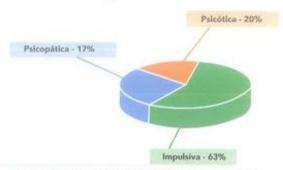


Figura 13-31 Heterogeneidad de la violencia. La violencia se clasifica como psicótica, impulsiva o psicopática. La forma más común es la impulsiva y la menos común es la psicopática. Aproximadamente el 20% de los actos violentos son de la variedad psicótica.

Capítulo 5), puede ser útil. La agresión y la violencia en estos trastornos pueden considerarse ejemplos del desequilibrio entre señales de "parada" descendentes y los impulsos y señales de "adelante" ascendentes como ya se explicó para la demencia (Figuras 12-43 y 12-44) en algunos otros trastornos impulsivo-compulsivos (Tabla 13-1). La agresividad impulsiva puede ser considerada un tipo de conducta adictiva cuando se vuelve cada vez más compulsiva, en lugar de manipuladora y planificada, y un hábito que debe ser extinguido con intervenciones conductuales más que con enfoques puramente psicofarmacológicos.

RESUMEN

Hemos presentado la conceptualización actual de la impulsividad y la compulsividad como dimensiones de psicopatología transversales a numerosos trastornos psiquiátricos. Las conductas gratificantes y la drogadicción comparten hipotéticamente los mismos circuitos subyacentes. Estos trastornos se caracterizan al principio por la impulsividad –definida como comportamientos que son difíciles de prevenir porque se prefiere la recompensa a corto plazo a la ganancia a largo plazo. Este tipo de impulsividad está hipotéticamente asignada a un circuito de recompensa prefrontal ventral estriatal. La impulsividad puede convertirse en compulsividad, definida como un comportamiento originalmente gratificante de recompensa que se convierte en un hábito difícil de abandonar debido a la tensión y los efectos de abstinencia. La compulsividad está hipotéticamente ubicada en un circuito de inhibición de la respuesta motora. El fracaso del equilibrio entre la inhibición descendente y los impulsos ascendentes es el mecanismo neurobiológico subyacente común de la impulsividad y su transición a la compulsividad.

Tanto las drogas como las conductas pueden asociarse a impulsividad/compulsividad y son dimensiones de psicopatología para una amplia gama de drogodependencias y trastornos psiquiátricos. En este Capítulo se analiza la psicofarmacología de la recompensa y los circuitos cerebrales que regulan la recompensa. Hemos explicado lo mejor posible los mecanismos psicofarmacológicos de las acciones de varias drogas de abuso, desde la nicotina hasta el alcohol. y también los opioides, los estimulantes, los hipnóticos sedantes, el cannabis, alucinógenos, empatógenos y drogas disociativas. En el caso de la nicotina y el alcohol. se analizan diversos tratamientos psicofarmacológicos, como el agonista parcial selectivo de la nicotina (APN) α,β, vareniclina para dejar de fumar, terapias de sustitución de opioides y los antagonistas de los opioides para la adicción al alcohol y a los opioides. También se trata el uso de la extinción del hábito en el tratamiento de la adicción, así como la evolución del uso de psicoterapia disociativa/asistida por alucinógenos para los trastornos resistentes al tratamiento. El trastorno por atracones se expone como la adicción conductual prototípica, así como su tratamiento con estimulantes. La violencia impulsiva se menciona igualmente como una posible forma de trastorno impulsivo-compulsivo.

Lecturas recomendadas y bibliografía seleccionada

Bibliografía general: Libros de texto especializados

- Brunton LL (ed.) (2018) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th edition. New York, NY: McGraw Medical.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds.) (2017) Textbook of Psychopharmacology, 5th edition. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.

Bibliografía general: Libros de texto de la serie de *Psicofarmacología* esencial de Stahl

- Cummings M, Stahl SM (2021) Management of Complex, Treatment-Resistant Psychiatric Disorders. Cambridge: Cambridge University Press.
- Goldberg J, Stahl SM (2021) Practical Psychopharmacology. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kalali A, Kwentus J, Preskorn S, Stahl SM (eds.) (2012) Essential CNS Drug Development. Cambridge: Cambridge University Press.
- Marazzitti D, Stahl SM (2019) Evil, Terrorism and Psychiatry. Cambridge: Cambridge University Press.
- Moutier C, Pisani A, Stahl SM (2021) Stahl's Handbooks: Suicide Prevention Handbook. Cambridge: Cambridge University Press.
- Pappagallo M, Smith H, Stahl SM (2012) Essential Pain Pharmacology: the Prescribers Guide. Cambridge: Cambridge University Press.
- Reis de Oliveira I, Schwartz T, Stahl SM. (2014) Integrating Psychotherapy and Psychopharmacology. New York, NY: Routledge Press.
- Silberstein SD, Marmura MJ, Hsiangkuo Y, Stahl SM (2016) Essential Neuropharmacology: the Prescribers Guide, 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2009) Stahl's Illustrated: Antidepressants. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2009) Stahl's Ilustrated: Mood Stabilizers. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2009) Stahl's Illustrated: Chronic Pain and Fibromyalgia, Cambridge: Cambridge University Press.

- Stahl SM, Mignon L (2009) Stahl's Illustrated: Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM, Mignon L (2010) Stahl's Illustrated: Antipsychotics, 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM, Grady MM (2010) Stahl's Illustrated: Anxiety and PTSD. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2011) Essential Psychopharmacology Case Studies. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2018) Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescribers Guide Children and Adolescents. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2019) Stahl's Self-Assessment Examination in Psychiatry: Multiple Choice Questions for Clinicians, 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2021) Stahl's Essential Psychopharmacology: the Prescribers Guide, 7th edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM, Davis RL (2011) Best Practices for Medical Educators, 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM, Grady MM (2012) Stahl's Illustrated: Substance Use and Impulsive Disorders. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM, Moore BA (eds.) (2013) Anxiety Disorders: a Concise Guide and Casebook for Psychopharmacology and Psychotherapy Integration. New York, NY: Routledge Press.
- Stahl SM, Morrissette DA (2014) Stahl's Illustrated: Violence: Neural Circuits, Genetics and Treatment. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM, Morrissette DA (2016) Stahl's Illustrated: Sleep and Wake Disorders, Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM, Morrissette DA (2018) Stahl's Illustrated: Dementia. Cambridge: Cambridge University Press..
- Stahl SM, Schwartz T (2016) Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology, Volume 2. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stein DJ, Lerer B, Stahl SM (eds.) (2012) Essential Evidence Based Psychopharmacolgy, 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press.
- Warburton KD, Stahl SM (2016) Violence in Psychiatry. Cambridge: Cambridge University Press.
- Warburton KD, Stahl SM (2021) Decriminalizing Mental Illness. Cambridge: Cambridge University Press.

Capítulos 1-3 (Neurociencia básica): Libros de texto

- Byrne JH, Roberts JL (eds.) (2004) From Molecules to Networds: An Introduction to Cellular and Molecular Neuroscience. New York, NY: Elsevier.
- Charney DS, Buxbaum JD, Sklar P, Nestler EJ (2018) Charney and Nestler's Neurbiology of Mental Illness, 5th edition. New York, NY: Oxford University Press.
- Iversen LL, Iversen SD, Bloom FE, Roth RH (2009) Introduction to Neuropsychopharmacology. New York, NY: Oxford University Press.
- Meyer JS, Quenzer LF (2019) Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior, 3rd edition. New York, NY: Sinauer Associates, Oxford University Press.
- Nestler EJ, Kenny PJ, Russo SJ, Schaefer A (2020) Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience, 4th edition. New York, NY: McGraw Medical.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. (2018) Neuroscience, 6th edition. New York, NY: Sinauer Associates, Oxford University Press.
- Squire LR, Berg D, Bloom FE, et al. (eds.) (2012) Fundamental Neuroscience, 4th edition. San Diego, CA: Academic Press.

Capítulos 4 (Psicosis, esquizofrenia y las redes de neurotransmisión de dopamina, serotonina y glutamato) y 5 (Actuación sobre los receptores de dopamina y serotonina para la psicosis, el humor y más allá: los llamados "antipsicóticos")

Redes neuronales - Serotonina, Dopamina y Glutamato: Bibliografía seleccionada

- Alex KD, Pehak EA (2007) Pharmacological mechanisms of serotoninergic regulation of dopamine neurotransmission. *Pharmacol Ther* 113: 296–320.
- Amargos-Bosch M, Bortolozzi A, Buig MV, et al. (2004) Co-expression and in vivo interaction of serotonin 1A and serotonin 2A receptors in pyramidal neurons of prefrontal cortex. Cerbral Cortex 14: 281–99.
- Baez MV, Cercata MC, Jerusalinsky DA (2018) NMDA receptor subunits change after synaptic plasticity induction and learning and memory acquisition. Neural Plast, doi. org/10,1155/2018/5093048.

- Beaulier JM, Gainetdinov RR (2011) The physiology, signaling and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev 63: 182–217.
- Belmer A, Quentin E, Diaz SL, et al. (2018) Positive regulation of raphe serotonin neurons by serotonin 2B receptors. Neuropsychopharmacology 42: 1623–32.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Ghiglieri V, Di Fillippo M (2014) Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. Nature Neurosci 17: 1022–30.
- Cathala A, Devroye C, Drutel G, et al. (2019) Serotonin 2B receptors in the rat dorsal raphe nucleus exert a GABA-mediated tonic inhibitor control on serotonin neurons. Exp Neurol 311: 57–66.
- De Bartolomeis A, Fiore G, Iasevoli F (2005) Dopamine glutamate interaction and antipsychotics mechanism of action: implication for new pharmacologic strategies in psychosis. Curr Pharmaceut Design 11: 3561–94.
- DeLong MR, Wichmann T (2007) Circuits and Ciruit disorders of the basal ganglia. Arch Neurol 64: 20–4.
- Fink KB, Gothert M (2007) 5HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev* 59: 360–417.
- Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, et al (2018) Structure, function and allosteric modulation of NMDA receptors. J Gen Physiol 150: 1081–105.
- Homayoun H, Moghaddam B (2007) NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. J Neurosci 27: 11496–500.
- Nicoll RA (2017) A brief history of long-term potentiation. Neuron 93: 281–99.
- Paoletti P, Neyton J (2007) NMDA receptor subunits: function and pharmacology. Curr Opin Pharmacol 7: 39–47.
- Scheefhals N, MacGillavry HD (2018) Functional organization of postsynaptic glutamate receptors. Mol Cell Neurosci 91: 82–94.
- Sokoloff P, Le Foil B (2017) The dopamine D₃ receptor: a quarter century later. Eur J Neurosci 45: 2–19.
- Stahl SM (2017) Dazzled by the dominions of dopamine: clinical roles of D₂, D₃, and D₁ receptors. CNS Spectrums 22: 305–11.

Teorías de la psicosis basadas en dopamina, serotonina y glutamato, incluyendo esquizofrenia, psicosis en la enfermedad de Parkinson y demencia asociada a psicosis

Aghajanian GK, Marek GJ (2000) Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. Brain Res Rev 31: 302–12.

- Bloomfield MAP, Morgan CJA, Egerton A, et al. (2014) Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. Biol Psychiatry 75: 470–8.
- Brugger SP, Anelescu I, Abi-Dargham A, et al. (2020) Heterogeneity and striatal dopamine function in schizophrenia: meta analysis of variance. Biol Psychiatry 67: 215–24.
- Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Vrajova M, et al. (2008) Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. Neurosci Biobehav Rev 32: 1014–23.
- Demjaha A, Murray RM, McGuire PK (2012) Dopamine synthesis capacity in patients with treatment resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 169: 1203–10.
- Driesen N, McCarthy G, Bhagwagar Z, et al (2013) The impact of NMDA receptor blockade on human working memory-related prefrontal function and connectivity. Neuropsychopharmacol 38: 2613–22.
- Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT, et al. (2013) Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra high risk for psychosis: findings in a second cohort. Biol Psychiatry 74: 106–12.
- Gellings Lowe N, Rapagnani MP, Mattei C, Stahl SM (2012)The psychopharmacology of hallucinations: ironic insights into mechanisms of action. In *The Neuroscience of Hallucinations*, Jardri R, Thomas P, Cachia A and Pins D. (eds.), Berlin: Springer, 471–92.
- Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, et al. (2011) Dopamine synthsis capacity before onset of psychosis: a prospective 18F-DOPA PET imaging study. Am J Psychiatry 169: 1311–17.
- Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al. (2009)
- Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 66: 13-20.
- Juahar S, Nour MM, Veronese M, et al. (2017) A test of the transdiagnostic dopamine hypothesis of psychosis using positron emission tomographic imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. JAMA Psychiatry 74: 1206–13.
- Lodge DJ, Grace AA (2011) Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. Trends Pharmacol Sci 32: 507–13.
- McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD (2019) Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. Trends Neurosci 42: 205–20.
- Mizrahi R, Kenk M, Suridjan I, et al (2014) Stress induced dopamine response in subjects at clinical high risk for schizophrenia with and without concurrent cannabis use. Neuropsychopharmacology 39: 1479–89.

- Paz RD, Tardito S, Atzori M (2008) Glutamatergic dysfunction in schizophrenia: from basic neuroscience to clinical psychopharmacology. Eur Neuropsychopharmacol 18: 773–86.
- Stahl SM (2016) Parkinson's disease psychosis as a serotonin- dopamine imbalance syndrome. CNS Spectrums 21: 355–9.
- Stahl SM (2018) Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. CNS Spectrums 23: 187–91.
- Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, et al. (2017) Pathway- specific dopamine abnormalities in schizophrenia. Biol Psychiatry 81: 31–42.

Esquizofrenia general: Bibliografía seleccionada y referencias recientes

- Alphs LD, Summerfelt A, Lann H, Muller RJ (1989) The Negative Symptom Assessment: A new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. Psychopharmacol Bull 25: 159–63.
- Arango C, Rapado-Castro M, Reig S, et al. (2012) Progressive brain changes in children and adolescents with first- episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 69: 16–26
- Cruz DA, Weawver CL, Lovallo EM, Melchitzky DS, Lewis DA. (2009) Selective alterations in postsynaptic markers of chandelier cell inputs to cortical pyramidal neurons in subjects with schizophrenia. Neuropsychopharmacology 34: 2112–24.
- Dragt S, Nieman DH, Schultze-Lutter F, et al. (2012) Cannabis use and age at onset of symptoms in subjects at clinical high risk for psychosis. Acta Psychiatr Scand 125: 45–53.
- Eisenberg DP, Berman KF (2010) Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 35: 258–77.
- Foti DJ, Kotov R, Guey LT, Bromet EJ (2010) Cannabis use and the course of schizophrenia: 10-year follow-up after first hospitalization. Am J Psychiatry 167: 987–93.
- Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. (2012) Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. Arch Gen Psychiatry 69: 220–9.
- Goff DC, Zeng B, Ardelani BA, et al. (2018) Association of hippocampal atrophy with duration of untreated psychosis and molecular biomarkers during initial antipsychotic treatment of first episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 75: 370–8.
- Henry LP, Amminger GP, Harris MG, et al. (2010) The EPPIC follow up study of first episode psychosis: longer term clinical and functional outcome 7 years after index admission. J Clin Psychiatry 71: 716–28.

- Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, et al. (2016) Comprehensive versus usual community care for firstepisode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE early treatment program. Am J Psychiatry 173: 362–72.
- Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, et al. (2019) Prediction of onset of substance induced psychotic disorder and its progression to schizophrenia in a Swedish National Sample. Am J Psychiatry 176: 711–19.
- Large M, Sharma S, Compton MT, Slade T, Nielssen O (2011) Cannabis use and earlier onset of psychosis. Arch Gen Psychiatry 68: 555–61.
- Lieberman JA, Small SA, Girgis RR (2019) Early detection and preventive intervention in schizophrenia: from fantasy to reality. Am J Psychiatry 176: 794–810.
- Mechelli A, Riecher-Rossler A, Meisenzahl EM, et al. (2011) Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis. Arch Gen Psychiatry 68: 489–95.
- Morrissette DA, Stahl SM (2014) Treating the violent patient with psychosis or impulsivity utilizing antipsychotic polypharmacy and high-dose monotherapy. CNS Spectrums 19: 439–48.
- Stahl SM (2014) Deconstructing violence as a medical syndrome: mapping psychotic, impulsive, and predatory subtypes to malfunctioning brain circuits. CNS Spectrums 19: 357–65.
- Stahl SM (2015) Is impulsive violence an addiction? The habit hypothesis. CNS Spectrums 20: 165–9.
- Stahl SM, Morrissette DA, Cummings M (2014) California State Hospital Violence Assessment and Treatment (Cal- VAT) guidelines. CNS Spectrums 19: 449–65.
- Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobar P (2011) A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. Am J Psychiatry 168: 472–85.

Discinesia tardía y tratamientos

- Artukoglu BB, Li F, Szejko N, et al. (2020) Pharmacologic treatment of tardive dyskinesia: a meta analysis and systematic review. J Clin Psychiatry 81: e1–11.
- Bhidayasin R, Jitkretsandakul O, Friedman JH (2018) Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. J Neurol Sci 389: 67–75.
- Carbon M, Kane JM, Leucht S, et al. (2018) Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta analysis. World Psychiatry 173: 330–40.
- Citrome L (2017) Valbenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication – what is the number needed to treat, number needed to harm and

- likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Practice, doi.org 10.1111/ jjcp.12964.
- Citrome L (2017) Deutetrabenazine for tardive dyskinesia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved novel medication what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Practice, doi.org 10.1111/ jcp.13030.
- Jacobsen FM (2015) Second generation antipsychotics and tardive syndromes in affective illness: a public health problem with neuropsychiatric consequences. Am J Public Health 105: e10–16.
- Niemann N, Jankovic J (2018) Treatment of tardive dyskinesia: a general overview with focus on the vesicular monoamine transporter 2 inhibitors. *Drugs* 78: 525–41.
- Stahl SM (2017) Neuronal traffic signals in tardive dyskinesia: not enough "stop" in the motor striatum. CNS Spectrums 22: 427–34.
- Stahl SM (2018) Mechanism of action of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors in tardive dyskinesia: reducing dopamine leads to less "go" and more "stop" from the motor striatum for robust therapeutic effects. CNS Spectrums 23: 1–6.
- Stahl SM (2018) Comparing pharmacological mechanism of action for the vesicular monoamine transporter 2
- (VMAT2) inhibitors valbenazine and deutetrabenazine in treating tardive dyskinesia: does one have advantages over the other? CNS Spectrums 23: 239–47.
- Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, et al. (2010) Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. J Clin Psychiatry 71: 463–74.

Inyectables de acción prolongada

- Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, et al. (2014) The role of long- acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. Ther Adv Psychopharmacol 4: 198–219.
- Kishimoto T, Nitto M, Borenstein M, et al. (2013) Long acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta analysis of mirror image studies. J Clin Psychiatry 74: 957–65.
- MacEwan JP, Kamat SA, Duffy RA, et al. (2016) Hospital readmission rates among patients with schizophrenia treated with long acting injectables or oral antipsychotics. Psychiatr Serv 67: 1183–8.
- Meyer JM (2013) Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. CNS Spectrums 18: 58–68.
- Meyer JM (2017) Converting oral to long acting injectable antipsychotics: a guide for the perplexed. CNS Spectrums 22: 17–27.

- Stahl SM (2014) Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? CNS Spectrums 19: 3–5.
- Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, et al. (2011) A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. Am J Psychiatry 168: 603–9.

Fármacos serotoninérgicos y dopaminérgicos para la psicosis y el humor: actualizaciones y nuevos fármacos

- Berry MD, Gainetdinov RR, Hoener MC, et al. (2017) Pharmacology of human trace amine-associated receptors: therapeutic opportunities and challenges. Pharmacol Ther 180: 161–80.
- Brannan S (2020) KarXT (a new mechanism antipsychotic based on xanomeline) is superior to placebo in patients with schizophrenia: phase 2 clinical trial results. Abstract, American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting.
- Citrome L (2015) Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for the newly approved antipsychotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract 69: 978–97.
- Correll CU, Davis RE, Weingart M, et al. (2020) Efficacy and safety of lumateperone for treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial. JAMA Psychaitry 77: 349–58.
- Dedic N, Jones PG, Hopkins SC, et al. (2019) SEP363856: a novel psychotropic agent with unique non D₂ receptor mechanism of actions. J Pharmacol Exp Ther 371: 1–14.
- Earley W, Burgess MV, Rekeda L, et al. (2019) Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double- blind placebo-controlled phase 3 study, Am J Psychiatry 176: 439–48.
- Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD (2018) Trace amines and their receptors. Pharmacol Rev 70: 549–620.
- Koblan KS, Kent J, Hopkins SC, Krystal JH, et al. (2020) A non-D₂-receptor-binding drug for the treatment of schizophrenia. New Engl J Med 382: 1407–506.

DT y su tratamiento

- Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, et al. (2016) ITI-007 for the treatment of schizophrenia: a 4-week randomized, double-blind, controlled trial. Biol Psychiatry 79: 952–6.
- Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. (2014) Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression:

- a randomized double-blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 171: 160-8.
- Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. (2014) Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double blind, placebo-controlled study. Am J Psychiatry 171: 169–77.
- Marder SR, Davis JM, Couinard G (1997) The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the north American trials. J Clin Psychiatry 58: 538–46.
- McIntyre RS, Suppes T, Early W, Patel M, Stahl SM (2020) Cariprazine efficacy in bipolar I depression with and without concurrent manic symptoms: post hoc analysis of three randomized, placebo-controlled studies. CNS Spectrums 25: 502–10.
- Meyer JM, Cummings MA, Proctor G, Stahl SM (2016) Psychopharmacology of persistent violence and aggression. Psychiatr Clin N Am 39: 541–56.
- Meyer JM, Stahl SM (2020) Stahl's Handbooks: the Clozapine Handbook. Cambridge: Cambridge University Press.
- Nemeth G, Laszlovszky I, Czoboar P, et al. (2017) Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomized doubleblind controlled trial. *Lancet* 389: 1103–13.
- Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ (2016) Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: pharmacology, neurochemistry and clinical implications. Front Neurosci 10: 148.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA (2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. Am J Psychiatry 162: 1785–804.
- Roth BL. Ki determinations, receptor binding profiles, agonist and/or antagonist functional data, HERG data, MDR1 data, etc. as appropriate was generously provided by the National Institute of Mental Health's Psychoactive Drug Screening Program, Contract # HHSN-271-2008- 00025-C (NIMH PDSP). The NIMH PDSP is directed by Bryan L. Roth MD, PhD at the University of North Carolina at Chapel Hill and Project Officer Jamie Driscol at NIMH, Bethesda MD, USA. For experimental details please refer to the PDSP website http://pdsp.med.unc.edu/
- Schwartz MD, Canales JJ, Zucci R, et al. (2018) Trace amine associated receptor 1: a multimodal therapeutic target for neuropsychiatric diseases. Expert Opin Ther Targets 22: 513–26.

- Shekar A, Potter WZ, Lightfoot J, et al. (2008) Seletive muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. Am J Psychiatry 165: 1033–9.
- Snyder GL, Vanover KE, Zhu H, et al. (2014) Functional profile of a novel modulator of serotonin, dopamine and glutamate neurotransmission. Psychopharmacology 232: 605–21.
- Stahl SM (2013) Classifying psychotropic drugs by mode of action and not by target disorder, CNS Spectrums 18: 113–17.
- Stahl SM (2013) Role of al adrenergic antagonism in the mechanism of action of iloperidone: reducing extrapyramidal symptoms. CNS Spectrums 18: 285–8.
- Stahl SM (2014) Clozapine: is now the time for more clinicians to adopt this orphan? CNS Spectrums 19: 279–81.
- Stahl SM (2016) Mechanism of action of brexpiprazole: comparison with aripiprazole. CNS Spectrums 21: 1–6.
- Stahl SM (2016) Mechanism of action of cariprazine. CNS Spectrums 21: 123–7.
- Stahl SM (2016) Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: targeting serotonin 5HT_{2A} and 5HT_{2C} receptors. CNS Spectums 21: 271–5.
- Stahl SM (2017) Drugs for psychosis and mood: unique actions at D₃, D₂, and D₁ dopamine receptor subtypes. CNS Spectrums 22: 375–84.
- Stahl SM, Cucchiaro J, Sinonelli D, et al. (2013) Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanazapine, or placebo: a 6-month, open-label study. J Clin Psychiatry 74: 507–15.
- Stahl SM, Laredo SA, Morrissette DA (2020) Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. Ther Adv Psychopharmacol 10: 1–11.
- Stahl SM, Morrissette DA, Citrome L, et al. (2013) "Metaguidelines" for the management of patients with schizophrenia. CNS Spectrums 18: 150–62.
- Suppes T, Silva R, Cuccharino J, et al. (2016) Lurasidone for the treatment of major depressive disorder with mixed features: a randomized, double blind placebo controlled study. Am J Psychiatry 173: 400–7.
- Tarazi F, Stahl SM (2012) Iloperidone, asenapine and lurasidone: a primer on their current status. Expert Opin Pharmacother 13: 1911–22.
- Thase ME, Youakim JM, Skuban A, et al. (2015) Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 76: 1224–31.
- Zhang L, Hendrick JP (2018) The presynaptic D2 partial agonist lumateperone acts as a postsynaptic D2 antagonist. *Matters*: doi: 10.19185/ matters.201712000006.

Capítulos 6 (Trastornos del humor) and 7 (Tratamiento de Trastornos del humor), incluyendo redes neuronales

Noradrenalina y GABA - Noradrenalina, GABA y esteroides neuroactivos: Bibliografía seleccionada

- Alvarez LD, Pecci A, Estrin DA (2019) In searach of GABA A receptor's neurosteroid binding sites. J Med Chem 62: 5250–60.
- Belelli D, Hogenkamp D, Gee KW, et al. (2020) Realising the therapeutic potential of neuroactive steroid modulators of the GABA A receptor. Neurobiol Stress 12: 100207.
- Botella GM, Salitur FG, Harrison BL, et al. (2017)
 Neuroactive steroids, 2. 3α-hydroxy-3β-methyl-21-(4-cyano-1H-pyrazol-1'-yl)-19-nor-5β-pregnan-20-one
 (SAGE 217): a clinical next generation neuroactive
 steroid positive allosteric modulator of the GABA A
 receptor. J Med Chem 60: 7810–19.
- Chen ZW, Bracomonies JR, Budelier MM, et al. (2019) Multiple functional neurosteroid binding sites on GABA A receptors. PLOS Biol 17: e3000157; doi. org/10.137/journal. pbio.3000157.
- Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, et al. (2015) Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: a novel heuristic model. Am J Psychiatry 172: 227–36.
- Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, et al. (2019) Trial of SAGE 217 in patients with major depressive disorder. New Engl J Med 381: 903–11.
- Luscher B, Mohler H (2019) Brexanolone, a neurosteroid antidepressant, vindicates the GABAergic deficit hypothesis of depression and may foster reliance. F1000Research 8: 751.
- Marek GJ, Aghajanian GK (1996) Alpha 1B-adrenoceptor- mediated excitation of piriform cortical interneurons. Eur J Pharmacol 305: 95–100.
- Marek GJ, Aghajanian GK (1999) 5HT_{2A} receptor or alpha 1-adrenoceptor activation induces excitatory postsynaptic currents in layer V pyramidal cells of the medial prefrontal cortex. Eur J Pharmacol 367: 197–206.
- Meltzer-Brody S, Kanes SJ (2020) Allopregnanolone in postpartum depression: role in pathophysiology and treatment. Neurobiol Stress 12: 100212.
- Pieribone VA, Nicholas AP, Dagerlind A, et al. (1994) Distribution of alpha 1 adrenoceptors in rat brain revealed by in situ hybridization experiments utilizing subtype specific probes. J Neurosci 14: 4252–68.

- Price DT, Lefkowitz RJ, Caron MG, et al. (1994) Localization of mRNA for three distinct alpha1 adrenergic receptor sybtypes in human tissues: implications for human alpha adrenergic physiology. Mol Pharmacol 45: 171–5.
- Ramos BP, Arnsten AFT (2007) Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther* 113: 523–36.
- Santana N, Mengod G, Artigas F (2013) Expression of alpha1 adrenergic receptors in rat prefrontal cortex: cellular colocalization with 5HT_{2A} receptors. Int J Neuropsychopharmacol 16: 1139–51.
- Zorumski CF, Paul SM, Covey DF, et al. (2019) Neurosteroids as novel antidepressants and anxiolytics: GABA A receptors and beyond. Neurobiol Stress 11: 100196.

Trastornos del humor – Depresión, Trastorno bipolar: Bibliografía seleccionada y referencias recientes

- Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JSP, et al. (2012) Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. Am J Psychiatry 169: 609–16.
- Bogdan R, Williamson DE, Hariri AR. (2012) Mineralocorticoid receptor Iso/Val (rs5522) genotype moderates the association between previous childhood emotional neglect and amygdala reactivity. Am J Psychiatry 169: 515–22.
- Brites D, Fernandes A (2015) Neuroinflammation and depression: microglia activion, extracellular microvesicles and micro RNA dysregulation. Front Cell Neurosci 9: 476.
- Fiedorowicz JG, Endicott J, Leon AC, et al. (2011) Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. Am J Psychiatry 168: 40–8.
- Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, et al. (2009) Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD, Am J Psychiatry 166: 173–81.
- McIntyre RS, Anderson N, Baune BT, et al. (2019) Expert consensus on screening assessment of cognition in psychiatry. CNS Spectrums 24: 154–62.
- Price JL, Drevets WC (2010) Neurocircuitry of mood disorders. Neuropsychopharmacology 35: 192–216.
- Rao U, Chen LA, Bidesi AS, et al. (2010) Hippocampal changes associated with early-life adversity and vulnerability to depression. Biol Psychiatry 67: 357–64.
- Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ (2012) Cognitive mechanisms of treatment in depression. Neuropsychopharmacology 37: 117–36.
- Roiser JP, Sahakian BJ (2013) Hot and cold cognition in depression. CNS Spectrums 18: 139–49.

- Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, Goldman D, Enoch MA (2010) Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide. Neuropsychopharmacology 35: 1674–83.
- Semkovska M, Quinlivan L, Ogrady T, et al. (2019) Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. Lancet Psychiatry 6: 851–61.
- Stahl SM (2017) Psychiatric pharmacogenomics: how to integrate into clinical practice. CNS Spectrums 22: 1–4.
- Stahl SM (2017) Mixed-up about how to diagnose and treat mixed features in major depressive episodes. CNS Spectrums 22: 111–15.
- Stahl SM, Morrissette DA (2017) Does a "whiff" of mania in a major depressive episode shift treatment from a classical antidepressant to an atypical/secondgeneration antipsychotic? Bipolar Disord 19: 595–6.
- Stahl SM, Morrissette DA (2019) Mixed mood states: baffled, bewildered, befuddled and bemused. Bipolar Disord 21: 560–1.
- Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, et al. (2017) Guidelines for the recognition and management of mixed depression. CNS Spectrums 22: 203–19.
- Yatham LN, Liddle PF, Sossi V, et al. (2012) Positron emission tomography study of the effects of tryptophan depletion on brain serotonin, receptors in subjects recently remitted from major depression. Arch Gen Psychiatry 69: 601–9.

Fármacos serotoninérgicos y dopaminérgicos para el humor Ver referencias anteriores para los Capítulos 4 y 5

Ketamina/Esketamina y antagonistas de NMDA (Dextrometorfano, Dextrometadona)

- Aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, et al. (2010) Safety and efficacy of repeated dose intravenous ketamine for treatment resistant depression. Biol Psychiatry 67: 139–45.
- Abdallah CG, DeFeyter HM, Averill LA, et al. (2018) The effects of ketamine on prefrontal glutamate neurotransmission in healthy and depressed subjects. Neuropsychopharmacology 43: 2154–60.
- Anderson A, Iosifescu DV, Macobsen M, et al. (2019)
 Efficacy and safety of AXS-05, an oral NMDA
 receptor antagonist with multimodal activity, in major
 depressive disorder: results of a phase 2, double blind
 active controlled trial. Abstract, American Society of
 Clincal Psychopharmacology Annual Meeting.
- Deyama S, Bang E, Wohleb ES, et al. (2019) Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine. Am J Psychiatry 176: 388-400.

- Diaz Granados N, Ibrahim LA, Brutsche NE, et al. (2010) Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant depressive disorder. J Clin Psychiatry 71: 1605–11.
- Duman RS, Voleti B (2012) Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. Trends Neurosci 35: 47–56.
- Dwyer JM, Duman RS (2013) Activation of mammalian target of rapamycin and synaptogenesis: role in the actions of rapid acting antidepressants. *Biol Psychiatry* 73: 1189–98.
- Fu DJ, lonescu DF, Li X, et al. (2020) Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double blind randomized study (ASPIRE K). J Clin Psychiatry 61: doi.org/10.4088/ JCP.19m13191.
- Hanania T, Manfredi P, Inturrisi C, et al. (2020) The NMDA antagonist dextromethadone acutely improves depressive like behavior in the forced swim test performance of rats. AA Rev Public Health 34: 119–38.
- Hasler G (2020) Toward specific ways to combine ketamine and psychotherapy in treating depression. CNS Spectrums 25: 445–7.
- Ibrahim L, Diaz Granados N, Franco-Chaves J (2012) Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs. addon riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. Neuropsychopharmacology 37: 1526–33.
- Li N, Lee, Lin RJ, et al. (2010) mTor-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antgonists. Science 329: 959–64.
- Monteggia LM, Gideons E, Kavalali EG (2013) The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biol Psychiatry* 73: 1199–203.
- Mosa-Sava RN, Murdock MH, Parekh PK, et al. (2019) Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant induced spine formation. Science 364: doi: 10.1126/Science.aat80732019.
- Murrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al. (2013) Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment resistant major depression. Biol Psychiatry 74: 250–6.
- O'Gorman C, Iosifescu DV, Jones A, et al. (2018) Clinical development of AXS-05 for treatment resistant depression and agitation associated with Alzheimer's disease. Abstract, American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting.
- O'Gorman C, Jones A, Iosifescu DV, et al. (2020) Efficacy and safety of AXS-05, an oral NMDA receptor antagonist with multimodal activity in major

- depressive disorder: results from the GEMINI phase 3, double blind placebo- controlled trial. Abstract, American Society of Clinical Psychopharmacology Annual Meeting.
- Phillips JL, Norris S, Talbot J, et al. (2019) Single, repeated and maintenance ketamine infusions for treatment resistant depression: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry 176: 401–9.
- Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ (2009) Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. Biol Psychiatry 66: 522–6.
- Salvadore G, Cornwell BR, Sambataro F, et al. (2010) Anterior cingulate desynchronization and
- functional connectivity with the amygdala during a working memory task predict rapid antidepressant response to ketamine. Neuropsychopharmacology 35: 1415–22.
- Stahl SM (2013) Mechanism of action of ketamine. CNS Spectrums 18: 171–4.
- Stahl SM (2013) Mechanism of action of dextromethorphan/ quinidine: comparison with ketamine. CNS Spectrums 18: 225–7.
- Stahl SM (2016) Dextromethorphan—quinidineresponsive pseudobulbar affect (PBA): psychopharmacological model for wide-ranging disorders of emotional expression? CNS Spectrums 21: 419–23.
- Stahl SM (2019) Mechanism of action of dextromethorphan/bupropion: a novel NMDA antagonist with multimodal activity. CNS Spectrums 24: 461–6.
- Wajs E, Aluisio I., Holder R, et al. (2020) Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment resistant depression: assessment of long term safety in a phase 3 open label study (SUSTAIN2). J Clin Psychiatry 81: 19m12891.
- Williams NR, Heifets B, Blasey C, et al. (2018) Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. Am J Psychiatry 175: 1205–15
- Zarate Jr. CA, Brutsche NE, Ibrahim L (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. Biol Psychiatry 71: 939–46.

Tratamientos de los trastornos del humor: Actualizaciones y otros fármacos más nuevos

Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F (2012) A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 15: 589–600.

- BALANCE investigators and collaborators, et al. (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open-label trial. Lancet 375: 385–95.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH (2019) Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. Mol Psychiatry 24: 198–217.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, et al. (2011) Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl) phenyl] piperazine (LuAA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Med Chem 54: 3206-21.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMG, et al. (2018) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six month follow up. Psychopharmacology 235: 399–408.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. (2016) Psilocybin with psychological support for treatment resistant depression: an open label feasibility study. Lancet Psychiatry 3: 619–27.
- Carhart-Harris RL, Goodwin GM (2017) The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present and future, Neuropsychopharmacology 42: 2105–13.
- Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, et al. (2012) Implications for psychedelic assisted psychotherapy: a functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. Br J Psychiatry: doi:10.1192/bjp. bp.111.103309.
- Chiu CT, Chuan DM (2010) Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther* 128: 281–304.
- Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR (2005)
 Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. Am J Psychiatry 162: 1805–19.
- Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. (2007) A placebocontrolled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. Am J Psychiatry 164: 1242–9.
- Grady M, Stahl SM (2012) Practical guide for prescribing MAOI: Debunking myths and removing barriers. CNS Spectrums 17: 2–10.
- Mork A, Pehrson A, Brennum LT, et al. (2012) Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Pharmacol Exp Ther 340: 666–75.
- Pasquali L, Busceti CL, Fulceri F, Paparelli A, Fornai F (2010) Intracellular pathways underlying the effects of lithium. Behav Pharmacol 21: 473–92.

- Perlis RH, Ostacher MJ, Goldberg JF, et al. (2010) Transition to mania during treatment of bipolar depression. Neuropsychopharmacology 35: 2545–52.
- Pompili M, Vazquez GH, Forte A, Morrissette DA, Stahl SM (2020) Pharmacological treatment of mixed states. Psychiatr Clin N Am 43: 157–86. doi:10.1016/j. psc.2019.10.015
- Schwartz TL, Siddiqui US, Stahl SM (2011) Vilazodone: a brief pharmacologic and clinical review of the novel SPARI (serotonin partial agonist and reuptake inhibitor). Ther Adv Psychopharmacol 1: 81–7.
- Settimo L, Taylor D (2018) Evaluating the dosedependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets. J Psychopharmacol 32; 960104.
- Stahl SM (2009) Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. CNS Spectrums 14: 536–46.
- Stahl SM (2012) Psychotherapy as an epigenetic "drug": psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. J Clin Pharm Ther 37: 249–53.
- Stahl SM (2014) Mechanism of action of the SPARI vilazodone: (serotonin partial agonist reuptake inhibitor). CNS Spectrums 19: 105–9.
- Stahl SM (2014) Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. CNS Spectrums 19: 207–12.
- Stahl SM (2015) Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin
- (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT₁₀, 5HT₁₀, 5HT₁₀, 5HT₇ receptors). CNS Spectrums 20: 93-7.
- Stahl SM (2015) Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters. CNS Spectrums 20: 515–19.
- Stahl SM, Fava M, Trivedi M (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8 week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 71: 616–26.
- Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, et al. (2012) Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. J Affect Disord 139: 89–93.
- Zajecka J, Schatzberg A, Stahl SM, et al. (2010) Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. J Clin Psychopharmacol 30: 135–44.

Capítulo 8 (Ansiedad y Trauma)

Trastornos de ansiedad: Psicofarmacología y Psicoterapia

- Batelaan NM, Van Balkom AJLM, Stein DJ (2010) Evidence- based pharmacotherapy of panic disorder: an update. Int J Neuropsychopharmacol 15: 403–15.
- De Oliveira IR, Schwartz T, Stahl SM (eds.) (2014) Integrating Psychotherapy and Psychopharmacology. New York, NY: Routledge Press.
- Etkin A, Prater KE, Hoeft F, et al. (2010) Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 167: 545–54.
- Monk S, Nelson EE, McClure EB, et al. (2006) Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. Am J Psychiatry 163: 1091–7.
- Otto MW, Basden SL, Leyro TM, McHugh K, Hofmann SG (2007) Clinical perspectives on the combination of D-cycloserine and cognitive behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders. CNS Spectrums 12: 59–61.
- Otto MW, Tolin DF, Simon NM, et al. (2010) Efficacy of D- cycloserine for enhancing response to cognitivebehavior therapy for panic disorder. *Biol Psychiatry* 67: 365–70.
- Stahl SM (2010) Stahl's Illustrated: Anxiety and PTSD. Cambridge: Cambridge University Press.
- Stahl SM (2012) Psychotherapy as an epigenetic "drug": psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. J Clin Pharm Ther 37: 249–53.
- Stahl SM, Moore BA (eds.) (2013) Anxiey Disorders: A Guide for Integrating Psychopharmacology and Psychotherapy. New York, NY: Routledge Press.

Estrés/Adversidad en la infancia

- Chen Y, Baram TZ (2016) Toward understanding how early life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. Neuropsychopharm Rev 41: 187–296.
- Hanson JL, Nacewicz BM, Suggerer MJ, et al. (2015) Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. Biol Psychiatry 77: 314–23.
- Kundakavic M, Champagne FA (2015) Early life experience, epigenetics and the developing brain. Neuropsychopharmacol Rev 40: 141–53.
- Marusak HA, Martin K, Etkin A, et al. (2015) Childhood trauma exposure disrupts the automatic regulation of emotional processing. Neuropsychopharmacology 40: 1250–8.

- McEwen BS, Nasca C, Gray JD (2016) Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala and prefrontal cortex. Neuropsychopharm Rev 41: 3–23.
- McLaughlin KA, Sheridan MA, Gold AL, et al. (2016)
- Maltreatment exposure, brain structure and fear conditioning in children and adolescents. Neuropsychopharmacology 41: 1956–65.
- Teicher MH, Anderson CM, Ohashi K, et al. (2014) Childhood maltreatment: altered network centrality of cingulate precuneus, temporal pole and insula. Biol Psychiatry 76: 297–305.
- Tyrka AR, Burgers DE, Philip NS (2013) The neurobiological correlates of childhood adversity and implications for treatment. Acta Psychiatr Scand 138: 434–47.
- Zhang JY, Liu TH, He Y, et al. (2019) Chronic stress remodels synapses in an amygdala circuit-specific manner. Biol Psychiatry 85: 189–201.

Condicionamiento del miedo/Extinción del miedo/Reconsolidación/Circuitos

- Anderson KC, Insel TR (2006) The promise of extinction research for the prevention and treatment of anxiety disorders. Biol Psychiatry 60: 319–21.
- Barad M, Gean PW, Lutz B. (2006) The role of the amygdala in the extinction of conditioned fear. Biol Psychiatry 60: 322–8.
- Bonin RP, De Koninck Y (2015) Reconsolidation and the regulation of plasticity: moving beyond memory. Trends Neurosci 38: 336–44.
- Dejean C, Courtin J, Rozeaske RR, et al. (2015) Neuronal circuits for fear expression and recovery: recent advances and potential therapeutic strategies. Biol Psychiatry 78: 298–306.
- Feduccia AA, Mithoefer MC (2018) MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 84: 221–8.
- Fox AS, Oler JA, Tromp DPM, et al. (2015) Extending the amygdala in theories of threat processing. Trends Neurosci 38: 319–29.
- Giustino RF, Seemann JR, Acca GM, et al. (2017) Beta adrenoceptor blockade in the basolateral amygdala, but not the medial prefrontal cortex, rescues the immediate extinction deficit. Neuropsychopharmacol 42: 2537–44.
- Graham BM, Milad MR (2011) The study of fear extinction: implications for anxiety disorder. Am J Psychiatry 168: 1255–65.
- Hartley CA, Phelps EA (2010) Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. Neuropsychopharmacol Rev 35: 136–46.

- Haubrich J, Crestani AP, Cassini LF, et al. (2015) Reconsolidation allows fear memory to be updated to a less aversive level through the incorporation of appetitive information. Neuropsychopharmacology 40: 315–26.
- Hermans D, Craske MG, Mineka S, Lovibond PF (2006) Extinction in human fear conditioning. *Biol Psychiatry* 60: 361–8.
- Holbrook TL, Galarneau ME, Dye JL, et al. (2010) Morphine use after combat injury in Iraq and post traumatic stress disorder. New Engl J Med 362: 110–17.
- Keding TJ, Herringa RJ (2015) Abnormal structure of fear circuitry in pediatric post traumatic stress disorder. Neuropsychopharmacology 40: 537–45.
- Krabbe S, Grundemann J, Luthi A (2018) Amygdala inhibitory circuits regulate associative fear conditioning. Biol Psychiatry 83: 800–9.
- Kroes MCW, Tona KD, den Ouden HEM, et al. (2016) How administration of the beta blocker propranolol before extinction can prevent the return of fear. Neuropsychopharmacology 41: 1569–78.
- Kwapis JL, Wood MA (2014) Epigenetic mechanisms in fear conditioning: implications for treating post traumatic stress disorder. Trends Neurosci 37: 706–19.
- Lin HC, Mao SC, Su CL, et al. (2010) Alterations of excitatory transmission in the lateral amygdala during expression and extinction of fear memory. Int J Neuropsychopharmacol 13: 335–45.
- Linnman C, Zeidan MA, Furtak SC, et al. (2012) Resting amygdala and medial prefrontal metabolism predicts functional activation of the fear extinction circuit. Am J Psychiatry 169: 415–23.
- Mahan AL, Ressler KJ (2012) Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for post traumatic stress disorder. Trends Neurosci 35: 24–35.
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. (2011) The safety and efficacy of {+/-} 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. J Psychopharmacol 25: 439–52.
- Myers KM, Carlezon WA Jr. (2012) D-Cycloserine effects on extinction of conditioned responses to drug-related cues. Biol Psychiatry 71: 947–55.
- Onur OA, Schlaepfer TE, Kukolja J, et al. (2010) The N-methyl- D-aspartate receptor co-agonist D-cycloserine facilitates declarative learning and hippocampal activity in humans. Biol Psychiatry 67: 1205–11.
- Otis JM, Werner CR, Muelier D (2015) Noradrenergic regulation of fear and drug-associated memory reconsolidation. Neuropsychopharmacology 40: 793–803.

- Ressler KJ (2020) Translating across circuits and genetics toward progress in fear- and anxiety-related disorders. Am J Psychiatry 177: 214–22.
- Sandkuher J, Lee J (2013) How to erase memory traces of pain and fear. Trends Neurosci 36: 343–52.
- Schwabe L, Nader K, Pruessner JC (2011) Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. Biol Psychiatry 76: 274–80.
- Schwabe L, Nader K, Wold OT (2012) Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. Biol Psychiatry 71: 380–6.
- Shin LM, Liberzon I (2010) The neurocircuitry of fear, stress and anxiety disorders. Neuropsychopharmacol Rev 35: 169–91.
- Soeter M, Kindt M (2012) Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. Neuropsychopharmacology 37: 1204–15.
- Stern CAJ, Gazarini L, Takahashi RN, et al. (2012) On disruption of fear memory by reconsolidation blockade: evidence from cannabidiol treatment. Neuropsychopharmacology 37: 2132–42.
- Tamminga CA (2006) The anatomy of fear extinction. Am J Psychiatry 163: 961.
- Tronson NC, Corcoran KA, Jovasevic V, et al. (2011) Fear conditioning and extinction: emotional states encoded by distinct signaling pathways. *Trends Neurosci* 35: 145–55.

TEPT

- Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, et al. (2012) Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 69: 360–71.
- Bonne O, Vythilingam M, Inagaki M, et al. (2008) Reduced posterior hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 69: 1087–91.
- De Kleine RA, Hendriks GJ, Kusters WJC, Broekman TG, van Minnen A (2012) A randomized placebocontrolled trial of D-cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 71: 962–8.
- Feduccia AA, Mithoefer MC (2018) MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 84: 221–8.
- Ipser JC, Stein DJ (2012) Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). Int J Neuropsychopharmacol 15: 825–40.

- Jovanovic T, Ressler KJ (2010) How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. Am J Psychiatry 167: 648–62.
- Mercer KB, Orcutt HK, Quinn JF, et al. (2012) Acute and posttraumatic stress symptoms in a prospective gene X environment study of a university campus shooting. Arch Gen Psychiatry 69: 89–97.
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. (2011) The safety and efficacy of {+/-} 3.4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatmentresistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. J Psychopharmacol 25: 439–52.
- Orr SP, Milad MR, Metzger LJ (2006) Effects of beta blockade, PTSD diagnosis, and explicit threat on the extinction and retention of an aversively conditioned response. *Biol Psychol* 732: 262–71.
- Perusini JN, Meyer EM, Long VA, et al. (2016) Induction and expression of fear sensitization caused by acute traumatic stress. Neuropsychopharm Rev 41: 45–57.
- Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ (2007) A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. Biol Psychiatry 61: 928–34.
- Rauch SI., Shin LM, Phelps EA. (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research – past, present and future. Biol Psychiatry 60: 376–82.
- Reist C, Streja E, Tang CC, et al. (2020) Prazocin for treatment of post traumatic stress disorder; a systematic review and met analysis. CNS Spectrums: doi.org/10.1017/ S1092852920001121.
- Sandweiss DA, Slymen DJ, Leardmann CA, et al. (2011) Preinjury psychiatric status, injury severity, and postdeployment posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 68: 496–504.
- Sauve W, Stahl SM (2019) Psychopharmacological and neuromodulation treatment of PTSD. In *Treating* PTSD in Military Personnel, 2nd edition, Moore BA and Penk WE (eds.), Guilford Press: 155–72.
- Shin LM, Bush G, Milad MR, et al. (2011) exaggerated activation of dorsal anterior cingulate cortex during cognitive interference: a monozygotic twin study of posttraumatic stress disorder. Am J Psychiatry 168: 979–85.
- Stein MB, McAllister TW (2009) Exploring the convergence of posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury. Am J Psychiatry 166: 768–76.
- Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, et al. (2003) Immediate treatment with propranolol decreases postraumatic stress disorder two months after trauma. Biol Psychiatry 54: 947–9.

van Zuiden M, Geuze E, Willemen HLD, et al. (2011) Preexisting high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. Am J Psychiatry 168: 89–96.

Capítulo 9 (Dolor)

- Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, et al. (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. J Neurosci 24: 10410–15.
- Bar KJ, Wagner G, Koschke M, et al. (2007) Increased prefrontal activation during pain perception in major depression. Biol Psychiatry 62: 1281–7.
- Benarroch EE (2007) Sodium channels and pain. Neurology 68: 233–6.
- Brandt MR, Beyer CE, Stahl SM (2012) TRPV1 antagonists and chronic pain: beyond thermal perception. *Pharmaceuticals* 5: 114–32.
- Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, et al. (2007) Functional biology of the alpha 2 beta subunits of voltage gated calcium channels. Trends Pharmacol Sci 28: 220–8.
- Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, et al. (2015) Epigenetic mechanisms of chronic pain Trends Neurosci 38: 237–46.
- Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D (2007) Ca2+ Channel alpha 2 beta ligands: novel modulators of neurotransmission. Trends Pharmacol Sci 28: 75–82.
- Farrar JT (2006) Ion channels as therapeutic targets in neuropathic pain. J Pain 7 (Suppl 1): S38–47.
- Gellings-Lowe N, Stahl SM (2012) Antidepressants in pain, anxiety and depression. In Pain Comorbidities, Giamberardino MA and Jensen TS (eds.), Washington, DC: IASP Press, 409–23.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ (2002) Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum 46: 1222–343.
- Khoutorsky A, Price TJ (2018) Translational control mechanism in persistent pain. Trends Neuosci 41: 100–14.
- Luo C, Kuner T, Kuner R (2014) Synaptic plasticity in pathological pain. Trends Neurosci 37: 343–55.
- McLean SA, Williams DA, Stein PK, et al. (2006) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. Neuropsychopharmacology 31: 2776–82.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihofner C (2012) Mechanisms of neuropathic pain. Eur Neuropsychopharmacol 22: 81–91.
- Norman E, Potvin S, Gaumond I, et al. (2011) Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. J Clin Psychiatry 72: 219–24.
- Ogawa K, Tateno A, Arakawa R, et al. (2014) Occupancy of serotonin transporter by tramadol: a positron

- emission tomography study with 11C-DSDB. Int J Neuropsychopharmacol 17: 845-50.
- Stahl SM (2009) Fibromyalgia: pathways and neurotransmitters. Hum Psychopharmacol 24: S11–17.
- Stahl SM, Eisenach JC, Taylor CP, et al. (2013) The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacologic activities. Trends Pharmacol Sci 34: 332–9.
- Wall PD, Melzack R (eds.) (1999) Textbook of Pain, 4th edition. London: Harcourt Publishers Limited.
- Williams DA, Gracely RH (2006) Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. Arthritis Res Ther 8: 224–32.

Capítulo 10 (Trastornos del sueño/ vigilia y su tratamiento, incluyendo histamina y orexina)

Histamina

- Broderick M, Masri T (2011) Histamine H₃ receptor (H_{3e}) antagonists and inverse agonists in the treatment of sleep disorders. Curr Pharm Design 17: 1426–9.
- Kotanska M, Kuker KJ, Szcaepanska K, et al. (2018) The histamine H, receptor inverse agonist pitolisant reduces body weight in obese mice. Arch Pharmacol 391: 875–81.
- Nomura H, Mizuta H, Norimoto H, et al. (2019) Central histamine boosts perirhinal cortex activity and restores forgotten object memories. *Biol Psychiatry* 86: 230–9.
- Romig A, Vitran G, Giudice TL, et al. (2018) Profile of pitolisant in the management of narcolepsy: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther* 12: 2665–75.
- Schwartz JC (2011) The histamine H₃ receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. Br J Pharmacol 163: 713–21.
- Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaulov V, et al. (2017) Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 16: 200–7.

Orexina

- Bennett T, Bray D, Neville MW (2014) Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist for the management of insomnia. PT 39: 264–6.
- Bettica P, Squassante L, Groeger JA, et al. (2012) Differential effects of a dual orexin receptor antagonist (SB-649868) and zolpidem on sleep initiation and consolidation, SWS, REM sleep, and EEG power spectra in a model of situational insomnia. Neuropsychopharmacology 37: 1224–33.

- Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, et al. (2017) In vitro and in silico characterization of lemborexant (E2006), a novel dual orexin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther 362: 287–95.
- Beuckmann CT, Ueno T, Nakagawa M, et al. (2019) Preclinical in vivo characterization of lemborexant (E2006) a novel dual orexin receptor antagonist for sleep/wake regulation. Sleep: doi 10.1093/sleep/zsz076.
- Bonnavion P, de Lecea L (2010) Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. Curr Neurol Neurosci Rep 10: 174–9.
- Bourgin P, Zeitzer JM, Mignot E (2008) CSF hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol* 7: 649–62.
- Brisbare-Roch C, Dingemanse J, Koberstein R, et al. (2007) Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs and humans. Nat Med 13: 150-5.
- Cao M, Guilleminault C (2011) Hypocretin and its emerging role as a target for treatment of sleep disorders. Curr Neurol Neurosci Rep 11: 227–34.
- Citrome I. (2014) Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? Int J Clin Pract 68: 1429–41.
- Coleman PJ, Schreier JD, Cox CD, et al. (2012) Discovery of [(2R, 5R)-5-{[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl}-2methylpiperidin-1-yl] [5-methyl-2-(pyrimidin-2-yl) phenyl] methanone (MK-6096): a dual orexin receptor antagonist with potent sleep-promoting properties. Chem Med 7, 415-24.
- Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, et al. (2009) Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. Neurology 73: 1333–4.
- de Lecea L, Huerta R (2015) Hypocretin (orexin) regulation of sleep-to-wake transitions. Front Pharmacol 5: 1–7.
- DiFabio R, Pellacani A, Faedo S (2011) Discovery process and pharmacological characterization of a novel dual orexin 1 and orexin 2 receptor antagonist useful for treatment of sleep disorders. Bioorg Med Chem Lett 21: 5562-7.
- Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK (2015) Suvorexant: the first orexin receptor antagonist to treat insomnia. J Pharmacol Pharmacother 6: 118–21.
- Equihua AC, De la Herran-Arita AK, Drucker-Colin R (2013) Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. Front Pharmacol 4: 1–10.
- Gentile TA, Simmons SJ, Watson MN, et al. (2018) Effects of suvorexant, a dual orexin hypocretin receptor antagonist on impulsive behavior associated with cocaine. Neuropsychopharmacology 43: 1001–9.

- Gotter AL, Winrow CJ, Brunner J, et al. (2013) The duration of sleep promoting efficacy by dual orexin receptor antagonists is dependent upon receptor occupancy threshold. BMC Neurosci 14: 90.
- Griebel G, Decobert M, Jacquet A, et al. (2012) Awakening properties of newly discovered highly selective H₃ receptor antagonists in rats. Behav Brain Res 232: 416–20.
- Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. (2016) Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. Biol Psychiatry 79: 136–48.
- Hoever P, Dorffner G, Benes H, et al. (2012) Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of- concept clinical trial. Clin Pharmacol Ther 91: 975–85.
- Hoyer D, Jacobson I.H (2013) Orexin in sleep, addiction, and more: is the perfect insomnia drug at hand? Neuropeptides 47: 477–88.
- Jones BE, Hassani OK (2013) The role of Hcrt/Orx and MCH neurons in sleep-wake state regulation. Sleep 36: 1769–72.
- Krystal AD, Benca RM, Kilduff TS (2013) Understanding the sleep–wake cycle: sleep, insomnia, and the orexin system. J Clin Psychiatry 74 (Suppl 1): 3–20.
- Mahler SV, Moorman DE, Smith RJ, et al. (2014) Motivational activation: a unifying hypothesis of orexin/hypocretin function. Nat Neurosci 17: 1298– 303.
- Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. (2014) Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
- Lancet Neurol 13: 461-71.
- Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, et al. (2015) Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. Aging Res Rev 20: 63–73.
- Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, et al. (2019)
 Comparison of lemborexant with placebo and
 zolpidem tartrate extended release for the treatment
 of older adults with insomnia disorder: a phase 3
 randomized clinical trial.
- JAMA Network Open 2: e1918254
- Ruoff C, Cao M, Guilleminault C (2011) Hypocretin antagonists in insomnia treatment and beyond. Curr Pharm Design 17: 1476–82.
- Sakurai T, Mieda M (2011) Connectomics of orexinproducing neurons: interface of systems of emotion, energy homeostasis and arousal. Trends Pharmacol Sci 32: 451–62.
- Scammel TE, Winrow CJ (2011) Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. Annu Rev Pharmacol Toxicol 51: 243–66.

- Stahl SM (2016) Mechanism of action of suvorexant, CNS Spectrums 21: 215–18.
- Steiner MA, Lecourt H, Strasser DS, Brisbare-Roch C, Jenck F (2011) Differential effects of the dual orexin receptor antagonist almorexant and the GABA_α-α1 receptor modulator zolpidem, alone or combined with ethanol, on motor performance in the rat. Neuropsychopharmacology 36: 848–56.
- Vermeeren A, Jongen S, Murphy P, et al. (2019) On the road driving performance the morning after bedtime administration of lemborexant in healthy adult and elderly volunteers. Sleep: doi: 10.1093.sleep/zsy260.
- Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. (2003) Distinct narcolepsy syndromes in orexin recepter-2 and orexin null mice: molecular genetic dissection of non-REM and REM sleep regulatory processes. Neuron 38: 715–30.
- Winrow CJ, Gotter AL, Cox CD, et al. (2012) Pharmacological characterization of MK-6096: a dual orexin receptor antagonist for insomnia. Neuropharmacology 62: 978–87.
- Yeoh JW, Campbell EJ, James MH, et al. (2014) Orexin antagonists for neuropsychiatric disease: progress and potential pitfalls. Front Neurosci 8: 1–12.

Sueño/General/Trastornos/Insomnio/ Piernas inquietas

- Abadie P, Rioux P, Scatton B, et al. (1996) Central benzodiazepine receptor occupancy by zolpidem in the human brain as assessed by positron emission tomography. Science 295: 35–44.
- Allen RP, Burchell BJ, MacDonald B, et al. (2009) Validation of the self-completed Cambridge–Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey. Sleep Med 10: 1079–100.
- Bastien CH, Vallieres A, Morin CM (2001) Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med 2: 297–307.
- Bonnet MH, Burton GG, Arand DL (2014) Physiological and medical findings in insomnia: implications for diagnosis and care. Sleep Med Rev 18: 95–8.
- Burke RA, Faulkner MA (2011) Gabapentin enacarbil for the treatment of restless legs syndrome (RLS). Expert Opin Pharmacother 12: 2905–14.
- Buysse DJ, Reynolds CF III, Monk TH, et al. (1989) The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 28: 193–213.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. (2010) Sleepduration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Sleep 33: 585–92.

- Chahine LM, Chemali ZN (2006) Restless legs syndrome: a review. CNS Spectrums 11: 511–20.
- Dawson GR, Collinson N, Atack JR (2005) Development of subtype selective GABA_A modulators. CNS Spectrums 10: 21–7.
- De Lecea L, Winkelman JW (2020) Sleep and neuropsychiatric illness. Neuropsychopharmacol Rev 45: 1–216.
- Drover DR (2004) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnosedatives – zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clin Pharmacokinet 43: 227–38.
- Durmer JS, Dinges DF (2005) Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Semin Neurol 25: 117–29.
- Espana RA, Scammell TE (2011) Sleep neurobiology from a clinical perspective. Sleep 34: 845–58.
- Fava M, McCall WV, Krystal A, et al. (2006) Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry 59: 1052–60.
- Freedom T (2011) Sleep-related movement disorders. Dis Mon 57: 438-47.
- Frenette E (2011) Restless legs syndrome in children: a review and update on pharmacological options. Curr Pharm Design 17: 1436–42.
- Garcia-Borreguero D, Allen R, Kohnen R, et al. (2010) Loss of response during long-term treatment of restless legs syndrome: guidelines approved by the International Restless Legs Syndrome Study Group for use in clinical trials. Sleep Med 11: 956–9.
- Green CB, Takahashi JS, Bass J (2008) The meter of metabolism. Cell 134: 728–42.
- Harris J, Lack L, Kemo K, et al. (2012) A randomized controlled trial of intensive sleep retraining (ISR): a brief conditioning treatment for chronic insomnia. Sleep 35: 49–60.
- Hening W, Walters AS, Allen RP, et al. (2004) Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS Epidemiology, Symptoms, and Treatment) Primary Care Study. Sleep Med 5: 237–46.
- Koffel EA, Koffel JB, Gehrman PR (2015) A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy for insomnia. Sleep Med Rev 19: 6–16.
- Krystal AD, Walsh JK, Laska E, et al. (2003) Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. Sleep 26: 793–9.
- Morin CM, Benca R (2012) Chronic insomnia. Lancet 379: 1129–41.

- Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. (2004) Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. Am J Psychiatry 161: 2126–9.
- Nutt D, Stahl SM (2010) Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABA, receptor modulators as hypnotics. J Psychopharmacol 24: 1601–2.
- Orzel-Gryglewska J (2010) Consequences of sleep deprivation. Int J Occup Med Environ Health 23: 95–114.
- Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J (2013) Sleep loss as a risk factor for neurologic disorders: a review. Sleep Med 14: 229–36.
- Parthasarathy S, Vasquez MM, Halonen M, et al. (2015) Persistent insomnia is associated with mortality risk. Am J Med 128: 268–75.
- Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, et al. (2010) New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. Ara Neuropsiquiatr 68: 666–75.
- Plante DT (2017) Sleep propensity in psychiatric hypersomnolence: a systematic review and metaanalysis of multiple sleep latency findings. Sleep Med Rev 31: 48–57.
- Reeve K, Bailes B. (2010) Insomnia in adults: etiology and management. JNP 6: 53–60.
- Richey SM, Krystal AD (2011) Pharmacological advances in the treatment of insomnia. Curr Pharm Design 17: 1471–5.
- Roth T, Roehrs T (2000) Sleep organization and regulation. Neurology 54 (Suppl 1): S2–7.
- Sahar S, Sassone-Corsi P (2009) Metabolism and cancer: the circadian clock connection. Nature 9: 886–96.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. (2008) Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med 4: 487–504.
- Sehgal A, Mignot E (2011) Genetics of sleep and sleep disorders. Cell 146: 194–207.
- Tafti M (2009) Genetic aspects of normal and disturbed sleep. Sleep Med 10: S17–21.
- Thorpe AJ, Clair A, Hochman S, et al. (2011) Possible sites of therapeutic action in restless legs syndrome: focus on dopamine and α2δ ligands. *Eur Neurol* 66: 18–29.
- Vgontzas AN, Fernadez-Mendoza J, Bixler EO, et al. (2012) Persistent insomnia: the role of objective short sleep duration. Sleep 35: 61–8.
- Wu JC, Gillin JC, Buchsbaum MS, et al. (2006) Frontal lobe metabolic decreases with sleep deprivation not totally reversed by recovery sleep. Neuropsychopharmacology 31: 2783–92.
- Zeitzer JM, Morales-Villagran A, Maidment NT (2006) Extracellular adenosine in the human brain during sleep and sleep deprivation: an in vivo microdialysis study. Sleep 29: 455–61.

Trastornos de la vigilia/Somnolencia/ AOS/Narcolepsia/Circadiano/ Trabajo a turnos

- Abad VC, Guilleminault C (2011) Pharmacological treatment of obstructive sleep apnea. Curr Pharm Design 17: 1418–25.
- Adenuga O, Attarian H (2014) Treatment of disorders of hypersonnolence. Curr Treat Options Neurol 16: 302.
- Ahmed I, Thorpy M (2010) Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. Clin Chest Med 31: 371–81.
- Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D (2004) Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea– hypopnea syndrome: a critical review. J Int Neuropsychol Soc 10: 772–85.
- Arallanes-Licea E, Caldelas I, De Ita-Perez D, et al. (2014) The circadian timing system: a recent addition in the physiological mechanisms underlying pathological and aging processes. Aging Dis 5: 406–18.
- Artioli P, Lorenzi C, Priovano A, et al. (2007) How do genes exert their role? Period 3 gene variants and possible influences on mood disorder phenotypes. Eur Neuropsychopharmacol 17: 587–94.
- Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. (2012) The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. Sleep 35: 17–40.
- Banerjee S, Wang Y, Solt LA, et al. (2014)
 Pharmacological targeting of the mammalian clock
 regulates sleep architecture and emotional behaviour.
 Nat Commun 5: 5759.
- Barger LK, Ogeil RP, Drake CL, et al. (2012) Validation of a questionnaire to screen for shift work disorder. Sleep 35: 1693–703.
- Benedetti F, Serretti A, Colombo C, et al. (2003) Influence of CLOCK gene polymorphisms on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet 123: 23-6.
- Black JE, Hull SG, Tiller J, et al. (2010) The long-term tolerability and efficacy of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: an open-label extension study. J Clin Sleep Med 6: 458–66.
- Bogan RK (2010) Armodafinil in the treatment of excessive sleepiness. Expert Opin Pharmacother 11: 993–1002.
- Bonacci JM, Venci JV, Ghandi MA (2015) Tasimelteon (HetliozTM): a new melatonin receptor agonist for the treatment of non-24 sleep-wake disorder. J Pharm Pract 28: 473–8.
- Brancaccio M, Enoki R, Mazuki CN, et al. (2014) Network- mediated encoding of circadian time: the suprachiasmatic nucleus (SCN) from genes to neurons to circuits, and back. J Neurosci 34: 15192–9.

- Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS (2014) Melatonergic drugs in development. Clin Pharmacol Adv Applications 6: 127–37.
- Cauter EV, Plat L, Scharf MB, et al. (1997) Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young men. J Clin Invest 100: 745–53.
- Cermakian N, Lange T, Golombek D, et al. (2013) Crosstalk between the circadian clock circuitry and the immune system. Chronobiol Int 30: 870–88.
- Cirelli C (2009) The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat Rev Neurosci 10: 549–60.
- Colwell CS (2011) Linking neural activity and molecular oscillators in the SCN. Nat Rev Neurosci 12: 553–69.
- Cook H et al. (2003) A 12-month, open-label, multicenter extension trial of orally administered sodium oxybate for the treatment of narcolepsy. Sleep 26: 31–5.
- Crowley SJ, Lee C, Tseng CY, et al. (2004) Complete or partial circadian re-entrainment improves performance, alertness, and mood during night-shift work. Sleep 27: 1077–87.
- Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, et al. (2005) Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. New Engl J Med 353: 476–86.
- Dallaspezia S, Benedetti F (2011) Chronobiological therapy for mood disorders. Expert Rev Neurother 11: 961–70.
- Darwish M, Bond M, Ezzet F (2012) Armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with shift work disorder: a pharmacokinetic/pharmacodynamic model for predicting and comparing their concentration-effect relationships. J Clin Pharmacol 52: 1328–42.
- Darwish M, Kirby M, D'Andrea DM, et al. (2010) Pharmacokinetics of armodafinil and modafinil after single and multiple doses in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea: a randomized, open-label, crossover study. Clin Ther 32: 2074–87.
- Dauvilliers Y, Tafti M (2006) Molecular genetics and treatment of narcolepsy. Ann Med 38: 252–62.
- De la Herran-Arita AK, Garcia-Garcia F (2014) Narcolepsy as an immune-mediated disease. Sleep Disord 2014: 792687.
- Dinges DF, Weaver TE (2003) Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with CPAP. Sleep Med 4: 393–402.
- Dresler M, Spoormaker VI, Beitinger P, et al. (2014) Neuroscience-driven discovery and development of sleep therapeutics. Pharmacol Ther 141: 300–34.
- Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, et al. (2013) Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. Cell 155: 1464–78.

- Ellis CM, Monk C, Simmons A, et al. (1999) Functional magnetic resonance imaging neuroactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome. Actions of modafinil. J Sleep Res 8: 85–93.
- Epstein I.J, Kristo D, Strollo PJ, et al. (2009) Clinical guideline for the evaluation, management and longterm care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 5: 263–76.
- Erman MK, Seiden DJ, Yang R, et al. (2011) Efficacy and tolerability of armodafinil: effect on clinical condition late in the shift and overall functioning of patients with excessive sleepiness associated with shift work disorder. J Occup Environ Med 53: 1460–5.
- Froy O (2010) Metabolism and circadian rhythms; implications for obesity. Endocr Rev 31: 1–24.
- Golombek DA, Casiraghi LP, Agostino PV, et al. (2013) The times they are a-changing: effects of circadian desynchronization on physiology and disease. J Physiol Paris 107: 310–22.
- Guo X, Zheng L, Wang J, et al. (2013) Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med 14: 324–32.
- Hampp G, Ripperger JA, Houben T, et al. (2008) Regulation of monoamine oxidase A by circadianclock components implies influence on mood. Curr Biol 18: 678–83.
- Harrison EM, Gorman MR (2012) Changing the waveform of circadian rhythms: considerations for shift-work. Front Neurol 3: 1–7.
- Hart CL, Haney M, Vosburg SK, et al. (2006) Modafinil attentuates disruptions in cognitive performance during simulated night- shift work. Neuropsychopharmacology 31: 1526–36.
- He B, Peng H, Zhao Y, et al. (2011) Modafinil treatment prevents REM sleep deprivation-induced brain function impairment by increasing MMP-9 expression. *Brain Res* 1426: 38–42.
- Hirai N, Nishino S (2011) Recent advances in the treatment of narcolepsy. Curr Treat Options Neurol 13: 437–57.
- Horne JA, Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol 4: 97–100.
- Johansson C, Willeit M, Smedh C, et al. (2003) Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. Neuropsychopharmacology 28: 734–9.
- Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, et al. (2003) A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. J Physiol 549(pt 3): 945–52.
- Knudsen S, Biering-Sorensen B, Kornum BR, et al. (2012) Early IVIg treatment has no effect on post-H1N1 narcolepsy phenotype or hypocretin deficiency. Neurology 79: 102–3.

- Krakow B, Ulibarri VA (2013) Prevalence of sleep breathing complaints reported by treatment-seeking chronic insomnia disorder patients on presentation to a sleep medical center: a preliminary report. Sleep Breath 17: 317–22.
- Kripke DE, Nievergelt CM, Joo E, et al. (2009) Circadian polymorphisms associated with affective disorders. J Circadian Rhythms 27: 2.
- Krystal AD, Harsh JR, Yang R et al. (2010) A doubleblind, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness in patients with treated obstructive sleep apnea and comorbid depression. J Clin Psychiatry 71: 32–40.
- Lallukka T, Kaikkonen R, Harkanen T, et al. (2014) Sleep and sickness absence: a nationally representative register-based follow-up study. Sleep 37: 1413–25.
- Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, et al. (2004) Effect of reducing interns work hours on serious medical errors in intensive care units. New Engl J Med 351: 1838–48.
- Larson-Prior LJ, Ju Y, Galvin JE (2014) Cortical– subcortical interactions in hypersomnia disorders: mechanisms underlying cognitive and behavioral aspects of the sleep– wake cycle. Front Neurol 5: 1–13.
- Laudon M, Frydman-Marom A (2014) Therapeutic effects of melatonin receptor agonists on sleep and comorbid disorders. Int J Mol Sci 15: 15924–50.
- Liira J, Verbeek JH, Costa G, et al. (2014) Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work. Cochrane Database Syst Rev 8: CD009776.
- Lim DC, Véasey SC (2010) Neural injury in sleep apnea. Curr Neurol Neurosci Rep 10: 47–52.
- Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, et al. (2013) Sleep duration and chronic disease among US adults age 45 years and older: evidence from the 2010 behavioral risk factor surveillance system. Sleep 36: 1421–7.
- Madras BK, Xie Z, Lin Z, et al. (2006) Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. J Pharmacol Exp Ther 319: 561–9.
- Makris AP, Rush CR, Frederich RC, Kelly TH (2004) Wake- promoting agents with different mechanisms of action: comparison of effects of modafinil and amphetamine on food intake and cardiovascular activity. Appetite 42: 185–95.
- Mansour HA, Wood J, Logue T, et al. (2006) Association of eight circadian genes with bipolar I disorder,
- schizoaffective disorder and schizophrenia. Genes Brain Behav 5: 150-7.
- Martin JL, Hakim AD (2011) Wrist actigraphy. Chest 139: 1514–27.
- Masri S, Kinouchi K, Sassone-Corsi P (2015) Circadian clocks, epigenetics, and cancer. Curr Opin Oncol 27: 50–6.

- Mignot EJM (2012) A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. Neurotherapeutics 9: 739–52.
- Miletic V, Relja M (2011) Restless legs syndrome. Coll Antropol 35: 1339–47.
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al. (2007) Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. Sleep 30: 1705–11.
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. (2007) Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. Sleep 30: 1445–59.
- Morrissette DA (2013) Twisting the night away: a review of the neurobiology, genetics, diagnosis, and treatment of shift work disorder. CNS Spectrums 18 (Suppl 1): 45–53.
- Niervergelt CM, Kripke DF, Barrett TB, et al. (2006) Suggestive evidence for association of circadian genes PERIOD3 and ARNTL with bipolar disorder. Am J Med Genet B, Neuropsychiatr Genet 141: 234–41.
- Norman D, Haberman PB, Valladares EM (2012) Medical consequences and associations with untreated sleep-related breathing disorders and outcomes of treatments. J Calif Dent Assoc 40: 141–9.
- O'Donoghue FJ, Wellard RM, Rochford PD, et al. (2012) Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment. Sleep 35: 41–8.
- Ohayon MM (2012) Determining the level of sleepiness in the American population and its correlates. J Psychiatr Res 46: 422–7.
- Oosterman JE, Kalsbeek A, la Fleur SE, et al. (2015) Impact of nutrition on circadian rhythmicity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 308: R337–50.
- Pail G, Huf W, Pjrek E, et al. (2011) Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. Neuropsychobiology 64: 152–62.
- Palagini L, Biber K, Riemann D (2014) The genetics of insomnia: evidence for epigenetic mechanisms? Sleep Med Rev 18: 225–35.
- Partonen T, Treutlein J, Alpman A, et al. (2007) Three circadian clock genes Per2, Arntl, and Npas2 contribute to winter depression. Ann Med 39: 229–38.
- Pigeon WR, Pinquart M, Conner K (2012) Meta-analysis of sleep disturbance and suicidal thoughts and behaviors. J Clin Psychiatry 73: e1160–7.
- Qureshi IA, Mehler MF (2014) Epigenetics of sleep and chronobiology. Curr Neurol Neurosci Rep 14: 432.
- Rogers RR (2012) Past, present, and future use of oral appliance therapies in sleep-related breathing disorders. J Calif Dent Assoc 40: 151–7.

- Sangal RB, Thomas L, Mitler MM (1992) Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test.
- Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. Chest 101: 898–902.
- Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J (2005) The hypothalamic integrator for circadian rhythms. Trends Neurosci 3: 152–7.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437; 1257–63.
- Schwartz JRL, Nelson MT, Schwartz ER, Hughes RJ (2004) Effects of modafinil on wakefulness and executive function in patients with narcolepsy experiencing late-day sleepiness. Clin Neuropharmacol 27: 74–9.
- Severino G, Manchia M, Contu P, et al. (2009) Association study in a Sardinian sample between bipolar disorder and the nuclear receptor REV-ERBalpha gene, a critical component of the circadian clock system. Bipolar Disord 11: 215–20.
- Soria V, Martinez-Amoros E, Escaramis G, et al. (2010) Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder. Neuropsychopharmacology 35: 1279–89.
- Stahl SM (2014) Mechanism of action of tasimelteon in non- 24 sleep-wake syndrome: treatment for a circadian rhythm disorder in blind patients. CNS Spectrums 19: 475–87.
- Stippig A, Hubers U, Emerich M (2015) Apps in sleep medicine. Sleep Breath 19: 411–17.
- Tafti M, Dauvilliers Y, Overeem S (2007) Narcolepsy and familial advanced sleep-phase syndrome: molecular genetics of sleep disorders. Curr Opin Genet Dev 17: 222–7.
- Tahara Y, Shibata S (2014) Chrono-biology, chronopharmacology, and chrononutrition. J Pharmacol Sci 124: 320–35.
- Takahashi S, Hong HK, McDearmon EL (2008) The genetic of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. Nat Rev Genet 9: 764–75.
- Takao T, Tachikawa H, Kawanishi Y, et al. (2007) CLOCK gene T3111C polymorphism is associated with Japanese schizophrenics: a preliminary study. Eur Neuropsychopharmacol 17: 273–6.
- Tarasiuk A, Reuveni H (2013) The economic impact of obstructive sleep apnea. Curr Opin Pulm Med 19: 639–44.
- Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. (2014) Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell 159: 514–29.
- Thomas RJ, Kwong K (2006) Modafinil activates cortical and subcortical sites in the sleep-deprived state. Sleep 29: 1471–81.

- Thomas RJ, Rosen BR, Stern CE, Weiss JW, Kwong KK (2005) Functional imaging of working memory in obstructive sleep-disordered breathing. J Appl Physiol 98: 2226–34.
- Thorpy MJ, Dauvilliers Y (2015) Clinical and practical consideration in the pharmacologic management of narcolepsy. Sleep Med 16: 9–18.
- Trotti LM, Saini P, Bliwise DL, et al. (2015) Clarithromycin in gamma-aminobutyric acid-related hypersomnolence: a randomized, crossover trial. Ann Neurol 78: 454–65.
- Trotti LM, Saini P, Freeman AA, et al. (2013) Improvement in daytime sleepiness with clarithromycin in patients with GABA-related hypersomnia: clinical experience. J Psychopharmacol 28: 697–702.
- Van Someren EJ, Riemersma-Van Der Lek RF (2007) Live to the rhythm, slave to the rhythm. Sleep Med Rev 11: 465–84.
- Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG (2010) Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. Nat Rev Neurosci 11: 589–99.
- Zaharna M, Dimitriu A, Guilleminault C (2010) Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. Expert Opin Pharmacother 11: 1633–45.
- Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. (2009) Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 61: 383–410.

Capítulo 11 (Trastorno por déficit de atención e hiperactividad)

- Arnsten AFT (2006) Fundamentals of attention deficit/ hyperactivity disorder: circuits and pathways. J Clin Psychiatry 67 (Suppl 8): 7–12.
- Arnsten AFT (2006) Stimulants: therapeutic actions in ADHD. Neuropsychopharmacology 31: 2376–83.
- Arnsten AFT (2009) Stress signaling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nat Rev Neurosci 10: 410–22.
- Arnsten AFT, Li BM (2005) Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 57: 1377–84.
- Avery RA, Franowicz JS, Phil M, et al. (2000) The alpha 2a adrenoceptor agonist, guanfacine, increases regional cerebral blood flow in dorsolateral prefrontal cortex of monkeys performing a spatial working memory task. Neuropsychopharmacology 23: 240–9.
- Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, et al. (2006) Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. Biol Psychiatry 60: 1111–20.

- Berridge CW, Shumsky JS, Andrzejewski ME, et al. (2012) Differential sensitivity to psychostimulants across prefrontal cognitive tasks: differential involvement of noradrenergic α₁- and α₂-receptors, Biol Psychiatry 71: 467–73.
- Biederman J (2004) Impact of comorbidity in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 65 (Suppl 3): 3–7.
- Biederman J, Petty CR, Fried R, et al. (2007) Stability of executive function deficits into young adult years: a prospective longitudinal follow-up study of grown up males with ADHD. Acta Psychiatr Scand 116: 129–36.
- Clerkin SM, Schulz KP, Halperin JM (2009) Guanfacine potentiates the activation of prefrontal cortex evoked by warning signals. *Biol Psychiatry* 66: 307–12.
- Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, et al. (2018) Comparative efficacy and tolerability of medications for attention deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 5: 727–38.
- Easton N, Shah YB, Marshall FH, Fone KC, Marsden CA (2006) Guanfacine produces differential effects in frontal cortex compared with striatum: assessed by phMRI BOLD contrast. Psychopharmacology 189: 369–85.
- Faraone SV, Biederman J, Spencer T (2006) Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? Am J Psychiatry 163: 1720–9.
- Franke B, Nucgekubu G, Asherson P, et al. (2018) Live fast, die young? A review on the developmental trajectories of ADHD across the lifespan. Eur Neuropsychopharmacol 28: 1059–88.
- Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U (2012) Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? a meta-analysis. Am J Psychiatry 169: 264–72.
- Grady M, Stahl SM (2012) A horse of a different color: how formulation influences medication effects. CNS Spectrums 17: 63–9.
- Hannestad J, Gallezot JD, Planeta-Wilson B, et al. (2010) Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. Biol Psychiatry 68: 854–60.
- Jakala P, Riekkinen M, Sirvio J, et al. (1999) Guanfacine, but not clonidine, improves planning and working memory performance in humans. Neuropsychopharmacology 20: 460–70.
- Johnson K, Liranso T, Saylor K, et al. (2020) A phase II double blind placebo controlled efficacy and safety study of SPN-812 (extended release vilaxazine) in children with ADHD. J Atten Disord 24: 348–58.

- Kessler RC, Adler L, Barkley R (2006) The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. Am J Psychiatry 163: 716–23.
- Kessler RC, Green JG, Adler LA, et al. (2010) Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 67: 1168–78.
- Kollins SH, McClernon JM, Fuemmeler BF (2005) Association between smoking and attention deficit/ hyperactivity disorder symptoms in a population based sample of young adults. Arch Gen Psychiatry 62: 1142–7.
- Madras BK, Miller GM, Fischman AJ (2005) The dopamine transporter and attention deficit/ hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 57: 1397–409.
- Matthijssen AFM, Dietrich A, Bierens M, et al. (2019) Continued benefits of methylphenidate in ADHD after 2 years in clinical practice: a randomized placebocontrolled discontinuation study. Am J Psychiatry 176: 754–62.
- Mattingly G, Anderson RH (2016) Optimizing outcomes of ADHD treatment: from clinical targets to novel delivery systems. CNS Spectrums 21: 48–58.
- Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, et al. (1977) Voloxazine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 13: 401–21.
- Pingault JB, Tremblay RE, Vitaro F, et al. (2011) Childhood trajectories of inattention and hyperactivity and prediction of educational attainment in early adulthood: a 16-year longitudinal population-based study. Am J Psychiatry 168: 1164–70.
- Seidman LJ, Valera EM, Makris N, et al. (2006) Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attentiondeficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. Biol Psychiatry 60: 1071–80.
- Shaw P, Stringaris A, Nigg J, et al. (2014) Emotion dysregulation in attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 171: 276–93.
- Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, et al. (2005) In vivo neuroreceptor imaging in attention deficit/ hyperactivity disorder: a focus on the dopamine transporter. Biol Psychiatry 57: 1293–300.
- Spencer TJ, Bonab AA, Dougherty DD, et al. (2012) Understanding the central pharmacokinetics of spheroidal oral drug absorption system (SODAS) dexmethylphenidate: a positron emission tomography study of dopamine transporter receptor occupancy measured with C-11 altropane. J Clin Psychiatry 73: 346–52.
- Stahl SM (2009) The prefrontal cortex is out of tune in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 70: 950–1.

- Stahl SM (2009) Norepinephrine and dopamine regulate signals and noise in the prefrontal cortex. J Clin Psychiatry 70: 617–18.
- Stahl SM (2010) Mechanism of action of stimulants in attention deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 71: 12–13.
- Stahl SM (2010) Mechanism of action of α2A-adrenergic agonists in attention-deficit/hyperactivity disorder with or without oppositional symptoms. J Clin Psychiatry 71: 223–24.
- Steere JC, Arnsten AFT (1997) The alpha 2A noradrenergic receptor agonist guanfacine improves visual object discrimination reversal performance in aged rhesus monkeys. Behav Neurosci 111: 883–91.
- Surman CBH, Biederman J, Spencer T (2011) Deficient emotional self regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. Am J Psychiatry 168: 617–23.
- Swanson J, Baler RD, Volkow ND (2011) Understanding the effects of stimulant medications on cognition in individuals with attention-deficit hyperactivity disorder: a decade of progress. Neuropsychopharmacology 36: 207–26.
- Turgay A, Goodman DW, Asherson P, et al. (2012) Lifespan persistance of ADHD: the lift transition model and its application. J Clin Psychiatry 73: 192–201.
- Turner DC, Clark L, Dowson J, Robbins TW, Sahakian BJ (2004) Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 55: 1031–40.
- Turner DC, Robbins TW, Clark L, et al. (2003) Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. Psychopharmacology 165: 260–9.
- Vaughan BS, March JS, Kratochvil CJ (2012) The evidence- based pharmacological treatment of pediatric ADHD. Int J Neuropsychopharmacol 15: 27–39.
- Volkow ND, Wong GJ, Kollins SH, et al. (2009) Evaluating dopamine reward pathway in ADHD: Clinical implications. JAMA 302: 1084–91.
- Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, et al. (2007) α2A-Adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. Cell 129: 397–410.
- Wigal T, Brams M, Gasior M, et al. (2010) Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: novel findings using a simulated adult workplace environment design. Behav Brain Funct 6: 34–48.
- Wilens TE (2007) Lisdexamfetamine for ADHD. Curr Psychiatry 6: 96–105.

- Yang L, Cao Q, Shuai L (2012) Comparative study of OROS-MPH and atomoxetine on executive function improvement in ADHD: a randomized controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol 15: 15–16.
- Zang YF, Jin Z, Weng XC, et al. (2005) Functional MRI in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality. *Brain Dev* 27: 544–50.
- Zuvekas SH, Vitiello B (2012) Stimulant medication use in children: a 12-year perspective. Am J Psychiatry 169: 160–6.

Capítulo 12 (Demencia) y acetilcolina

Redes neuronales: Acetilcolina

- Bacher I, Rabin R, Woznica A, Sacvco KA, George TP (2010) Nicotinic receptor mechanisms in neuropsychiatric disorders: therapeutic implications. Prim Psychiatry 17: 35–41.
- Fryer AD, Christopoulos A, Nathanson NM (eds.) (2012) Muscarinic Receptors. Berlin: Springer-Verlag.
- Geldmacher DS, Provenano G, McRae T, et al. (2003) Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc 51: 937–44.
- Grothe M, Heinsen H, Teipel SF (2012) Atrophy of the cholinergic basal forebrain over the adult age range and in early states of Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 71: 805–13.
- Hasselmo ME, Sarter M (2011) Nodes and models of forebrain cholinergic neuromodulation of cognition. Neuropsychopharmacology 36: 52–73.
- Lane RM, Potkin SG, Enz A (2006) Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. Int J Neuropsychopharmacol 9: 101–24.
- Ohta Y, Darwish M, Hishikawa N, et al. (2017) Therapeutic effects of drug switching between acetylcholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int 17: 1843–8.
- Pepeu G, Giovannini M (2017) The fate of the brain cholinergic neurons in neurodegenerative diseases. Brain Res 1670: 173–84.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. (2004) Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. JAMA 291: 317–24.

Dieta/ejercicio/genética/envejecimiento

Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, et al. (2017) Mediterranean diet and cognitive health: initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of ageing and diet. PLOS ONE 12: e0182048.

- Aridi YS, Walker JL, Wright ORL (2017) The association between the Mediterranean dietary pattern and cognitive health: a systematic review. Nutrients 9: E674.
- Ballard C, Khan Z, Clack H, et al. (2011) Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease. Can J Psychiatry 56: 589–95.
- Buchman AS, Boyle PA, Yu I., et al. (2012) Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. Neurology 78: 1323–9.
- Burmester B, Leathem J, Merrick P (2016) Subjective cognitive complaints and objective cognitive function in aging: a systematic review and meta-analysis of recent cross- sectional findings. Neuropsychol Rev 26: 376–93.
- Cederholm T (2017) Fish consumption and omega-3 fatty acid supplementation for prevention or treatment of cognitive decline, dementia or Alzheimer's disease in older adults: any news? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 20: 104–9.
- Cepoiu-Martin M, Tam-Tham H, Patten S, et al. (2016) Predictors of long-term care placement in persons with dementia: a systematic review and metaanalysis. Int J Geriatr Psychiatry 31: 1151–71.
- Ercoli L, Siddarth P, Huang SC, et al. (2006) Perceived loss of memory ability and cerebral metabolic decline in persons with the apolipoprotein E-IV genetic risk for Alzheimer disease. Arch Gen Psychiatry 63: 442–8.
- Gu Y, Brickman AM, Stern Y, et al. (2015) Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. Neurology 85: 1744–51.
- Hardman RJ, Kennedy G, Macpherson H, et al. (2016) Adherence to a Mediterranean-style diet and effects on cognition in adults: a qualitative evaluation and systematic review of longitudinal and prospective trials. Front Nutr 3: 1–13.
- Hinz FI, Geschwind DH (2017) Molecular genetics of neurodegenerative dementias. Cold Spring Harb Perspect Biol 9: a023705.
- Knight A, Bryan J, Murphy K (2016) Is the Mediterranean diet a feasible approach to preserving cognitive function and reducing risk of dementia for older adults in Western countries? New insights and future directions. Ageing Res Rev 25: 85–101.
- Kullmann S, Heni M, Halfschmid M, et al. (2016) Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev* 96: 1169–209.
- Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. (2006) Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Ann Intern Med 144: 73–81.
- Lee HS, Park SW, Park YJ (2016) Effects of physical activity programs on the improvement of dementia symptom: a meta-analysis. Biomed Res Int 2016: 2920146.

- Lee SH, Zabolotny JM, Huang H, et al. (2016) Insulin in the nervous system and the mind: functions in metabolism, memory, and mood. Mol Metab 5: 589–601.
- Li Y, Sekine T, Funayama M, et al. (2014) Clinicogenetic study of GBA mutations in patients with familial Parkinson's disease. Neurobiol Aging 35: 935.e3–8.
- Lim SY, Kim EJ, Kim A, et al. (2016) Nutritional factors affecting mental health. Clin Nutr Res 5: 143–52.
- Marcason W (2015) What are the components of the MIND diet? I Acad Nutr Diet 115: 1744.
- Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. (2010) Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease. Neurology 75: 764–70.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. (2015) A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *Lancet* 385: 2255–63.
- O'Donnell CA, Browne S, Pierce M, et al. (2015) Reducing dementia risk by targeting modifiable risk factors in mid- life; study protocol for the Innovative Midlife Intervention for Dementia Deterrence (In-MINDD) randomized controlled feasibility trial. Pilot Feasibility Stud 1: 40.
- Olszewska DA, Lonergan R, Fallon EM, et al. (2016) Genetics of frontotemporal dementia. Curr Neurol Neurosci Rep 16: 107.
- Petersson SD, Philippou E (2016) Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review of the evidence. Adv Nutr 7: 889–904.
- Qosa H, Mohamed LA, Batarseh YS, et al. (2015) Extra-virgin olive oil attenuates amyloid-β and tau pathologies in the brains of TgSwD1 mice. J Nutr Biochem 26: 1479–90.
- Rigacci S (2015) Olive oil phenols as promising multitargeting agents against Alzheimer's disease. Adv Exp Med Biol 863: 1–20.
- Rosenberg RN, Lambracht-Washington D, Yu G, et al. (2016) Genomics of Alzheimer disease: a review. *JAMA Neurol* 73: 867–74.
- Schellenberg GD, Montine TJ (2012) The genetics and neuropathology of Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 124: 305–23.
- Valenzuela MJ, Matthews FE, Brayne C, et al. for the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (2012) Multiple biological pathways link cognitive lifestyle to protection from dementia. *Biol Psychiatry* 71: 783–91.
- Yang T, Sun Y, Lu Z, et al. (2017) The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. Ageing Res Rev 34: 15–29.
- Zillox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, et al. (2016) Diabetes and cognitive impairment. Curr Diab Rep 16: 1–11.

Enfermedad de Alzheimer/Demencia Vascular/Demencia con cuerpos de Lewy/Demencia en Parkinson/Demencia frontotemporal/Otras demencias/ Demencia general

- Annus A, Csati A, Vecsei L (2016) Prion diseases: new considerations. Clin Neurol Neurosurg 150: 125–32.
- Arai T (2014) Significance and limitation of the pathological classification of TDP-43 proteinopathy. Neuropathology 34: 578–88.
- Arendt T, Steiler JT, Holzer M (2016) Tau and tauopathies. Brain Res Bull 126: 238-92.
- Asken BM, Sullan MJ, Snyder AR, et al. (2016) Factors influencing clinical correlates of chronic traumatic encephalopathy (CTE): a review. Neuropsychol Rev 26: 340–63.
- Atri A (2016) Imaging of neurodegenerative cognitive and behavioral disorders; practical considerations for dementia clinical practice. Handb Clin Neurol 136; 971–84.
- Azizi SA, Azizi SA (2018) Synucleinopathies in neurodegenerative diseases: accomplices, an inside job and selective vulnerability. Neurosci Lett 672: 150–2.
- Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, Corbett A (2016) Dementia in Down's syndrome. Lancet Neurol 15: 622–36.
- Ballard C, Ziabreva I, Perry R, et al. (2006) Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology* 67: 1931–4.
- Benskey MJ, Perez RG, Manfredsson FP (2016) The contribution of alpha synuclein to neuronal survival and function: implications for Parkinson's disease. J Neurochemistry 137: 331–59.
- Bonifacio G, Zamboni G (2016) Brain imaging in dementia. Postgrad Med J 92: 333–40.
- Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, et al. (2017) Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 166: 552–63.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 24: 197–211.
- Burchell JT, Panegyres PK (2016) Prion diseases: immunotargets and therapy. ImmunoTargets Ther 5: 57–68.
- Cheung CY, Ikram MK, Chen C, et al. (2017) Imaging retina to study dementia and stroke. Prog Brain Retinal Eye Res 57: 89–107.
- Chutinet A, Rost NS (2014) White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia. Curr Treat Options Cardiovasc Med 16: 292.

- Dugger BN, Dickson DW (2017) Pathology of neurodegenerative diseases. Cold Springs Harb Perspect Biol 9: a028035.
- Eddy CM, Parkinson EG, Rickards HE (2016) Changes in mental state and behavior in Huntington's disease. Lancet Psychiatry 3: 1079–86.
- Emre M (2007) Treatment of dementia associated with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 13 (Suppl 3): S457–61.
- Eusebio A, Koric L, Felician O, et al. (2016) Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: diagnostic challenges and clinicopathological considerations. Rev Neurol (Paris) 172: 488–502.
- Foo H, Mak E, Yong TT (2017) Progression of subcortical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition. Eur J Neurol 24: 341–8.
- Ford AH (2016) Preventing delirium in dementia: managing risk factors, Maturitas 92: 35–40.
- Galvin JE (2015) Improving the clinical detection of Lewy body dementia with the Lewy Body Composite Risk Score. Alzheimers Dement (Amst) 1: 316–24.
- Giri M, Zhang M, Lu Y (2016) Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. Clin Interv Aging 11: 665–81.
- Goetz CG, Emre M, Dubois B (2008) Parkinson's disease dementia: definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis. Ann Neurol 64 (Suppl 2): S81–92.
- Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, et al. (2017) Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. Alzheimers Dement 13: 28–37.
- Gordon E, Rohrer JD, Fox NC (2016) Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. J Neurochem 138 (Suppl 1): 193–210.
- Gray SL, Hanlon JT (2016) Anticholinergic medication use and dementia: latest evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf 7: 217–24.
- Harper L, Barkhof F, Scheltens P, et al. (2014) An algorithmic approach to structural imaging in dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 85: 692–8.
- Hasegawa M, Nonaka T, Masuda-Suzukake M (2017) Prion-like mechanisms and potential therapeutic targets in neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther* 172: 22–33.
- Hithersay R, Hamburg S, Knight B, et al. (2017) Cognitive decline and dementia in Down syndrome. Curr Opin Psychiatry 30: 102–7.
- Huey ED, Putnam K'I, Grafman J (2006) A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. Neurology 66: 17–22.

- Ince PG, Perry EK, Morris CM (1998) Dementia with Lewy bodies: a distinct non-Alzheimer dementia syndrome? Brain Pathol 8: 299–324.
- Jellinger KA (2018) Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease-dementia: current concepts and controversies. J Neural Transm 125: 615–50.
- Jena A, Renjen PN, Taneja S, et al. (2015) Integrated (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging ([18]F-FDG PET/MRI), a multimodality approach for comprehensive evaluation of dementia patients: a pictorial essay. Indian J Radiol Imaging 25: 342–52.
- Jennings LA, Palimaru A, Corona MG, et al. (2017) Patient and caregiver goals for dementia care. Qual Life Res 26: 685–93.
- Johnson BP, Westlake KP (2018) Link between Parkinson disease and rapid eye movement sleep behavior disorder with dream enactment: possible implications for early rehabilitation. Arch Phys Med Rehab 99: 410–15.
- Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA (2017) Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. Acta Neuropathol 134: 171–86.
- Karantzoulis S, Galvin JE (2011) Distinguishing Alzheimer's disease from other major forms of dementia. Expert Rev Neurother 11: 1579–91.
- Kertesz A, Munoz DG (2002) Frontotemporal dementia. Med Clin North Am 86: 501–18.
- Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, et al. (2008) Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 131 (Pt 11): 2957–68.
- Kobylecki C, Jones M, Thompson JC, et al. (2015) Cognitive- behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. J Neurol 262: 916–22.
- Kolb HC, Andres JI (2017) Tau positron emission tomography imaging. Cold Spring Harb Perspect Biol 9: a023721.
- Koronyo Y, Biggs D, Barron E, et al. (2017) Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. JCI Insight 2: 93621.
- Landin-Romero R, Tan R, Hodges HR, et al. (2016) An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. Alz Res Ther 8: 52.
- Levy RH, Collins C (2007) Risk and predictability of drug interactions in the elderly. Int Rev Neurobiol 81: 235–51.
- Ling H (2016) Clinical approach to progressive supranuclear palsy. J Mov Disord 9: 3–13.
- Lippmann S, Perugula ML (2016) Delirium or dementia? Innov Clin Neurosci 13: 56–7.

- Liscic RM, Srulijes K, Groger A, et al. (2013) Differentiation of progressive supranuclear palsy: clinical, imaging and laboratory tools. Acta Neurol Scand 127: 361–70.
- Llorens F, Karch A, Golanska E, et al. (2017) Cerebrospinal fluid biomarker-based diagnosis of sporadic Creutzfeldt– Jakob disease: a validation study for previously established cutoffs. Dement Geriatr Cogn Disord 43: 71–80.
- Mackenzie IR, Neumann M (2016) Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. J Neurochem 138 (Suppl 1): 54–70.
- Mackenzie IR, Munoz DG, Kusaka H, et al. (2011) Distinct subtypes of FTLD-FUS. Acta Neuropathol 121: 207–18.
- Maloney B, Lahiri DK (2016) Epigenetics of dementia: understanding the disease as a transformation rather than a state. *Lancet Neurol* 15: 760–74.
- McCarter S, St Louis EK, Boeve BF (2016) Sleep disturbances in frontotemporal dementia. Curr Neurol Neurosci Rep 16: 85.
- McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL (2016)
 Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia (review). Cochrane Database Syst Rev 11: CD009178.
- McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, et al. (2005) Diagnosis, treatment, and analysis of longterm outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Neurosurgery 57: 699–705.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology 65: 1863–72.
- Meyer PT, Frings L, Rucker G, et al. (2017) 18F-FDG PET in Parkinsonism: differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. J Nucl Med 58: 1888–98.
- Michel J-P (2016) Is it possible to delay or prevent agerelated cognitive decline? Korean J Fam Med 37: 263-6.
- Mioshi E, Flanagan E, Knopman D (2017) Detecting change with the CDR-FTLD: differences between FTLD and AD dementia. Int J Geriatr Psychiatry 32: 977–82.
- Mioshi E, Hsieh S, Savage S, et al. (2010) Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. Neurology 74: 1591–7.
- Montenigro PH, Baugh CM, Daneshvar DH, et al. (2014) Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome. Alz Res Ther 6: 68.
- Nalbandian A, Donkervoort S, Dec E, et al. (2011) The multiple faces of valosin-containing protein-associated diseases: inclusion body myopathy with Paget's disease of bone, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis. J Mol Neurosci 45: 522–31.
- Noe E, Marder K, Bell KL, et al. (2004) Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease

- and Parkinson's disease with dementia. Movement Disorders 19: 60-7.
- Pandya SY, Clem MA, Silva LM, et al. (2016) Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. J Neurol Sci 369: 58–62.
- Paoli RA, Botturi A, Ciammola A, et al. (2017) Neuropsychiatric burden in Huntington's disease. Brain Sci 7: 67.
- Park HK, Park KH, Yoon B, et al. (2017) Clinical characteristics of parkinsonism in frontotemporal dementia according to subtypes. J Neurol Sci 372: 51–6.
- Purandare N, Burns A, Morris J, et al. (2012) Association of cerebral emboli with accelerated cognitive deterioration in Alzheimer's disease and vascular dementia. Am J Psychiatry 169: 300–8.
- Ransohoff RM (2016) How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. Science 353: 777–83.
- Raz L, Knoefel J, Bhaskar K (2016) The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. J Cereb Blood Flow Metab 36: 179–86.
- Roalf D, Moberg MJ, Turetsky BI, et al. (2017) A quantitative meta- analysis of olfactory dysfunction in mild cognitive impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 88: 226–32.
- Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, et al. (2016) Alcohol- related dementia and neurocognitive impairment: a review study. Int J High Risk Behav Addict 5: e27976.
- Sarro I., 'Tosakulwong N, Schwarz CG, et al. (2017) An investigation of cerebrovascular lesions in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 13: 257–66.
- Schott JM, Warren JD, Barhof F, et al. (2011) Suspected early dementia. BMJ 343: d5568.
- Schroek JL, Ford J, Conway EL, et al. (2016) Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. Clin Ther 38: 2340–72.
- Schwartz M, Deczkowska A (2016) Neurological disease as a failure of brain-immune crosstalk: the multiple faces of neuroinflammation. Trends Immunol 37: 668–79.
- Stahl SM (2017) Does treating hearing loss prevent or slow the progress of dementia? Hearing is not all in the ears, but who's listening? CNS Spectrums 22: 247–50.
- Takada LT, Kim MO, Cleveland RW, et al. (2017) Genetic prion disease: experience of a rapidly progressive dementia center in the United States and a review of the literature. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 174: 36–69.
- Tartaglia MC, Rosen JH, Miller BL (2011) Neuroimaging in dementia. Neurotherapeutics 8: 82–92.
- Thomas AJ, Attems J, Colloby SJ, et al. (2017) Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. Neurology 88: 1–8.

- Thomas AJ, Taylor JP, McKeith I, et al. (2017) Development of assessment toolkits for improving the diagnosis of Lewy body dementias: feasibility study within the DIAMOND Lewy study. Int J Geriatr Psychiatry 32: 1280–304.
- Todd TW, Petrucelli L (2016) Insights into the pathogenic mechanisms of chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansions. J Neurochem 138 (Suppl 1): 145–62.
- Togo T, Isojima D, Akatsu H, et al. (2005) Clinical features of argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. Am J Geriatr Psychiatry 13: 1083–91.
- Tsai RM, Boxer AL (2016) Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. J Neurochem 138 (Suppl 1): 211–21.
- Tyebi S, Hannan AJ (2017) Synaptopathic mechanisms of neurodegeneration and dementia: insights from Huntington's disease. Prog Neurobiol 153: 18–45.
- Weishaupt JH, Hyman T, Dikic I (2016) Common molecular pathways in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Trends Mol Med 22: 769–83.
- Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. (2004) Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). Mov Disord 19: 1391–402.
- Williams DR, Holton JL, Strand C, et al. (2007) Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. Brain 130 (Pt 6): 1566–76.
- Wimo A, Guerchet M, Ali GC, et al. (2017) The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. Alzheimers Dement 13: 1–7.
- Xu Y, Yang J, Shang H (2016) Meta-analysis of risk factors for Parkinson's disease dementia. Transl Neurodegen 5: 1–8.
- Yang L, Yan J, Jin X, et al. (2016) Screening for dementia in older adults: comparison of Mini-Mental State Examination, Min-Cog, Clock Drawing Test and AD8. PLOS ONE 11: e0168949.
- Yang W, Yu S (2017) Synucleinopathies: common features and hippocampal manifestations. Cell Mol Life Sci 74: 8466–80.

Demencia/Memoria/Cognición/ Amiloide/ Alzheimer

- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. (2011)
 The diagnosis of mild cognitive impairment due
 to Alzheimer's disease: recommendations from
 the National Institute on Aging and Alzheimer's
 Association Workgroup. Alzheimers Dement 7: 270–9.
- Arbor SC, LaFontaine M, Cumbay M (2016) Amyloidbeta Alzheimer targets: protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores. Yale J Biol Med 89: 5–21.

- Bronzuoli MR, Iacomino A, Steardo L, et al. (2016) Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. J Inflamm Res 9: 199–208.
- Cardenas-Aguayo M. del C, Silva-Lucero, M. del C, Cortes- Ortiz M, et al. (2014) Physiological role of amyloid beta in neural cells: the cellular trophic activity. In Neurochemistry, Heinbockel T (ed.) InTech Open Access Publisher, doi:10.5772/57398.
- Chakraborty A, de Wit NM, van der Flier WM, et al. (2017) The blood brain barrier in Alzheimer's disease. Vasc Pharmacol 89: 12–18.
- Chetelat G, Villemagne VL, Villain N, et al. (2012) Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high β-amyloid deposition. Neurology 78: 477–84.
- Citron M (2004) β-Secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease; promise and challenge. Trends Pharmacol Services 25: 92–7.
- Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. (2011) Use of florbetapir-PET for imaging β-amyloid pathology. IAMA 305: 275–83.
- Cummings JL (2011) Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. Alzheimers Dement 7: e13–44.
- Cummings J (2011) Alzheimer's disease: clinical trials and the amyloid hypothesis. Ann Acad Med Singapore 40: 304–6.
- Deutsch SI, Rosse RB, Deutsch LH (2006) Faulty regulation of tau phosphorylation by the reclin signal transduction pathway is a potential mechanism of pathogenesis
- and therapeutic target in Alzheimer's disease. Eur Neuropsychopharmacol 16: 547–51.
- Dickerson BC, Stoub TR, Shah RC, et al. (2011) Alzheimer- signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. Neurology 76: 1395–402.
- Ewers M, Sperling RA, Klunk WE, Weiner MW, Hampel H (2011) Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. Trends Neurosci 34: 430–42.
- Fajardo VA, Fajardo VA, LeBlanc PJ, et al. (2018) Examining the relationship between trace lithium in drinking water and the rising rates of age-adjusted Alzheimer's disease mortality in Texas. J Alzheimers Dis 61: 425–34.
- Fleisher AS, Chen K, Liu X, et al. (2011) Using positron emission tomography and florbetapir F 18 to image amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. Arch Neurol 68: 1404–11.
- Forster S, Grimmer T, Miederer I, et al. (2012) Regional expansion of hypometabolism in Alzheimer's disease follows amyloid deposition with temporal delay. *Biol Psychiatry* 71: 792–7.

- Gehres SW, Rocha A, Leuzy A, et al. (2016) Cognitive intervention as an early nonpharmacological strategy in Alzheimer's disease: a translational perspective. Front Aging Neurosci 8: 1–4.
- Gitlin LN, Hodgson NA (2016) Who should assess the needs of and care for a dementia patient's caregiver? AMA | Ethics 18: 1171–81.
- Godyn J, Jonczyk J, Panek D, et al. (2016) Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials. Pharmacol Rep 68: 127–38.
- Gomar JJ, Bobes-Bascaran MT, Conejero-Goldberg C, et al. (2011) Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Arch Gen Psychiatry 68: 961-9.
- Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH, et al (2010) Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E ε4 genotype in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry 68: 879–84.
- Gurnani AS, Gavett BE (2017) The differential effects of Alzheimer's disease and Lewy body pathology on cognitive performance: a meta-analysis. Neuropsychol Rev 27: 1–17.
- Harrison JR, Owen MJ (2016) Alzheimer's disease: the amyloid hypothesis on trial. Br J Psychiatry 208: 1–3.
- Herukka SK, Simonsen AH, Andreasen N, et al. (2017) Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of MCI. Alzheimers Dement 13: 285–95.
- Jack CR Jr., Albsert MS, Knopman DS, et al. (2011) Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7: 257–62.
- Jack CR Jr., Lowe VJ, Weigand SD, et al. (2009) Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. Brain 132: 1355–65.
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, et al. (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and agerelated cognitive decline. *Nature* 488: 96–9.
- Kokjohn TA, Maarouf CL, Roher AE (2012) Is Alzheimer's disease amyloidosis a result of a repair mechanism gone astray? Alzheimers Dement 8: 574–83.
- Kovari E, Herrmann FR, Hof PR, et al. (2013) The relationship between cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts in brain ageing and Alzheimer's disease. Neuropathol Appl Neurobiol 39: 498–509.
- Li Y, Li Y, Li X, et al. (2017) Head injury as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 32 observational studies. PLOS ONE 12: e0169650.

- Lieberman A, Deep A, Shi J, et al. (2018) Downward finger displacement distinguishes Parkinson disease dementia from Alzheimer disease. Int J Neurosci 128: 151–4.
- Lim JK, Li QX, He Z, et al. (2016) The eye as a biomarker for Alzheimer's disease. Front Neurosci 10: 1–14.
- MacLeod R, Hillert EK, Cameron RT, et al. (2015) The role and therapeutic targeting of α-, β-, and γ-secretase in Alzheimer's disease. Future Sci OA 1: FS011.
- Mallik A, Drzezga A, Minoshima S (2017) Clinical amyloid imaging. Semin Nucl Med 47: 31–43.
- Marciani DJ (2015) Alzheimer's disease vaccine development; a new strategy focusing on immune modulation. J Neuroimmunol 287: 54–63.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement 7: 263–9.
- Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, et al. (2016) Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. BioMed Res Int 2016: 2589276.
- Panza F, Solfrizzi V, Seripa D, et al. (2016) Tau-centric targets and drugs in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease. *BioMed Res Int* 2016: 3245935.
- Pascoal TA, Mathotaarachchi S, Shin M, et al. (2017) Synergistic interaction between amyloid and tau predicts the progression to dementia. Alzheimers Dement 13: 644–53.
- Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. (2011) Amyloid vs. FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. Neurology 77: 2034–42.
- Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Grossman HT, et al. (2006) Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. Arch Gen Psychiatry 63: 161–7.
- Reisberg B, Doody R, Stöffle A, et al. (2003) Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. New Engl J Med 348: 1333–41.
- Ritter AR, Leger GC, Miller JB, et al. (2017) Neuropsychological testing in pathologically verified Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 31: 187–91.
- Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD Sr., et al. (2012)
- β-Amyloid burden in healthy aging, Regional distribution and cognitive consequences. Neurology 78: 387–95.
- Ruthirakuhan M, Herrmann N, Seuridjan I, et al. (2016) Beyond immunotherapy: new approaches for disease modifying treatments for early Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmacother 17: 2417–29.

- Sabbagh MN, Schauble B, Anand K, et al. (2017) Histopathology and florbetaben PET in patients incorrectly diagnosed with Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 56: 441–6.
- Scheinin NM, Aalto S, Kaprio J, et al. (2011) Early detection of Alzheimer disease. Neurology 77: 453–60.
- Sharma N, Singh AN (2016) Exploring biomarkers for Alzheimer's disease. J Clin Diag Res 10: KE01–06.
- Simonsen AH, Herukka SK, Andreasen N, et al. (2017) Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. Alzheimers Dement 13: 285–95.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroup. Alzheimers Dement 7: 280–92.
- Spies PE, Claasen JA, Peer PG, et al. (2013) A prediction model to calculate probability of Alzheimer's disease using cerebrospinal fluid biomarkers. Alzheimers Dement 9: 262–8.
- Spies PE, Verbeck MM, van Groen T, et al. (2012) Reviewing reasons for the decreased CSF Abeta42 concentration in Alzheimer disease. Front Biosci (Landmark Ed) 17: 2024–34.
- Spira AP, Gottesman RF (2017) Sleep disturbance: an emerging opportunity for Alzheimer's disease prevention? Int Psychogeriatr 29: 529–31.
- Tarawneh R, Holtzman DM (2012) The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Cold Spring Harbor Perspect Med 2: a006148.
- Tariot PN, Aisen PS (2009) Can lithium or valproate untie tangles in Alzheimer's disease? J Clin Psychiatry 70: 919–21.
- Uzun S, Kozumplik O, Folnegovic-Smalc V (2011) Alzheimer's dementia: current data review. Coll Antropol 35: 1333–7.
- Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, et al. (2017) Alcohol and Alzheimer's disease: does alcohol dependence contribute to beta-amyloid deposition, neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease? Alcohol Alcoholism 52: 151–8.
- Villemagne VL, Doré V, Bourgeat P, et al. (2017) Aβamyloid and tau imaging in dementia. Semin Nucl Med 47: 75–88.
- Wagner M, Wolf S, Reischies FM, et al. (2012) Biomarker validation of a cued recall memory deficit in prodromal Alzheimer disease. Neurology 78: 379–86.
- Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP (2012) The neuropsychological profile of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2:a006171.
- Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE (2006) Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs. Alzheimer's disease. Neurology 67: 1935–41.

- Wishart HA, Saykin AJ, McAllister TW, et al. (2006) Regional brain atrophy in cognitively intact adults with a single APOE & allele. Neurology 67: 1221–4.
- Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, et al. (2011) Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. Arch Neurol 68: 1398–403.
- Yaffe K, Tocco M, Petersen RC, et al. (2012) The epidemiology of Alzheimer's disease: laying the foundation for drug design, conduct, and analysis of clinical trials. Alzheimers Dement 8: 237–42.
- Yan R (2016) Stepping closer to treating Alzheimer's disease patients with BACE1 inhibitor drugs. Transl Neurodegen 5: 13.
- Yeh HL, Tsai SJ (2008) Lithium may be useful in the prevention of Alzheimer's disease in individuals at risk of presenile familial Alzheimer's disease, Med Hypotheses 71: 948–51.

Síntomas conductuales de la demencia

- Alexopoulos GS (2003) Role of executive function in late life depression. J Clin Psychiatry 64 (Suppl 14): 18–23.
- Ballard C, Oyebode F (1995) Psychotic symptoms in patients with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 10: 743–52.
- Ballard C, Neill D, O'Brien J, et al. (2000) Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. J Affect Disord 59: 97–106.
- Bao AM, Meynen G, Swaab DF (2008) The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. Brain Res Rev 57: 531–53.
- Barnes DE, Yaffe K, Byers AL, et al. (2012) Midlife vs. late-life depressive symptoms and risk of dementia. Arch Gen Psychiatry 6: 493–8.
- Bassetti CL, Bargiotas P (2018) REM sleep behavior disorder.
- Front Neurol Neurosci 41: 104-16.
- Bennett S, Thomas AJ (2014) Depression and dementia: cause, consequence or coincidence? Maturita 79:184–90.
- Buoli M, Serati M, Caldiroli A, et al. (2017) Pharmacological management of psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: a systematic review. J Geriatr Psychiatry 30: 162–9.
- Burns A, Jacoby R, Levy R (1990) Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. II: disorders of perception. Br J Psychiatry 157: 76–81, 92–4.
- Canevelli M, Valleta M, Trebbastoni A, et al. (2016) Sundowning in dementia: clinical relevance, pathophysiological determinants, and therapeutic approaches. Front Med (Lausanne) 3: 73.

- Caraci F, Copani A, Nicoletti F, et al. (2010) Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. Eur J Pharmacol 626: 64–71.
- Cohen-Mansfield J, Billig N (1986) Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. J Am Geriatr Soc 34: 711–21.
- Corcoran C, Wong ML, O'Keane V (2004) Bupropion in the management of apathy. J Psychopharm 18: 133–5.
- Cummings J, Kohegyi E, Mergel V, et al. (2018) Efficacy and safety of flexibly dosed brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer type dementia: a randomized, double blind fixed dose 12 week placebo controlled global clinical trial. Abstract for the American Association of Geriatric Psychiatry, Honolulu, Hawaii.
- Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, et al. (2015) Effect of dextromethorphan–quinidine on agitation in patients with Alzheimer's disease dementia: a randomized clinical trial. JAMA 314: 1242–54.
- Dennis M, Shine L, John A, et al. (2017) Risk of adverse outcomes for older people with dementia prescribed antipsychotic medication: a population based e-cohort study. Neurol Ther 6: 57–77.
- Ducharme S, Price BH, Dickerson BC (2018) Apathy: a neurocircuitry model based on frontotemporal dementia. J Neural Neurosurg Psychiatry 89: 389–96.
- Evan C, Weintraub D (2010) Case for and against specificity of depression in Alzheimer's disease. Psychiatry Clin Neurosci 64: 358–66.
- Farina N, Morrell L, Banerjee S (2017) What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. Geriatr Psychiatry 32: 32–49.
- Fernandez-Matarrubia M, Matias-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, et al. (2018) Different apathy clinical profile and neural correlates in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 33: 141–50.
- Fernandez-Matarrubia M, Matias-Guiu JA, Moreno-Ramos T, et al. (2016) Validation of the Lille's Apathy Rating Scale in very mild to moderate dementia. Am J Geriatr Psychiatry 24: 517–27.
- Ford AH, Almeida OP (2017) Management of depression in patients with dementia: is pharmacological treatment justified? *Drugs Aging* 34: 89–95.
- Fraker J, Kales HC, Blazek M (2014) The role of the occupational therapist in the management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings. Occup Ther Health Care 28: 4–20.
- Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry 73: 796–801.

- Garay RP, Grossberg GT (2017) AVP-786 for the treatment of agitation in dementia of the Alzheimer's type. Expert Opin Invest Drugs 26: 121–32.
- Geerlings MI, den Hijer T, Koudstaal PJ, et al. (2008) History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer's disease. Neurology 70: 1258–64.
- Gessing LV, Sondergard L, Forman JL, et al. (2009) Antidepressants and dementia. J Affect Disord 117: 24–9.
- Goldman JG, Holden S (2014) Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. Curr Treat Options Neurol 16: 281.
- Goodarzi Z, Mele B, Guo S, et al. (2016) Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. BMC Neurol 16(1): 244.
- Grossberg G, Kohegyi E, Amatniek J, et al. (2018)
 Efficacy and safety of fixed dose brexpiprazole for the
 treatment of agitation in Alzheimer type dementia:
 a randomized, double blind fixed dose 12-week
 placebo controlled global clinical trial. Abstract for
 the American Association of Geriatric Psychiatry,
 Honolulu, Hawaii.
- Hacksell U, Burstein ES, McFarland K, et al. (2014) On the discovery and development of pimavanserin: a novel drug candidate for Parkinson's disease. Neurochem Res 39: 2008–17.
- Hongiston K, Hallikainen I, Seldander T, et al. (2018) Quality of life in relation to neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: 5-year prospective ALSOVA cohort study. Int J Geriatr Psychiatry 33: 47–57.
- Jack Jr. CR, Wiste HJ, Weigland SD, et al. (2017) Defining imaging biomarker cut point for brain aging and Alzheimer's disease, Alzheimers Dement 13: 205–16.
- Johnson DK, Watts AS, Chapin BA, et al. (2011) Neuropsychiatric profiles in dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord 25: 326–32.
- Kales, HC, Kim HM, Zivin K, et al. (2012) Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. Am J Psychiatry 169: 71–9.
- Kales HC, Lyketsos CG, Miller EM, et al. (2019) Management of behavioral and psychological symptoms in people with Alzheimer's disease: an international Delphi consensus. Int Psychogeriatr 31: 83–90.
- Kok RM, Reynolds CF (2017) Management of depression in older adults: a review. JAMA 317: 2114–22.
- Kong EH (2005) Agitation in dementia: concept clarification. J Adv Nurs 52: 526–36.
- Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, et al. (2018) Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: distinct clinical profiles and neural correlates. Cortex 103: 350–9.

- Lanctot KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, et al. (2017) Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: new treatment paradigms. Alzheimers Dement (NY) 3: 440–9.
- Lee GJ, Lu PH, Hua X, et al. (2012) Depressive symptoms in mild cognitive impairment predict greater atrophy in Alzheimer's disease-related regions. *Biol Psychiatry* 71: 814–21.
- Leroi I, Voulgari A, Breitner JC, et al. (2003) The epidemiology of psychosis in dementia. Am J Geriatr Psychiatry 11: 83–91.
- Lochhead JD, Nelson MA, Maguire GA (2016) The treatment of behavioral disturbances and psychosis associated with dementia. *Psychiatr Pol* 50: 311–22.
- Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, et al. (2003) Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 15: 346–53.
- Lyketsos CG, Carillo MC, Ryan JM, et al. (2011) Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7: 532–9.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, et al. (2002) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. JAMA 288: 1475–83.
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al. (2000) Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on memory in aging. Am J Psychiatry 157: 704–7.
- Macfarlane S, O'Connor D (2016) Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. Aust Prescr 39: 123–5.
- Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, et al. (1995) Apathy: a treatable symptom. J Neuropsychiatry 7: 23–30.
- Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. (2015) Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry 72: 438–45.
- Moraros J, Nwankwo C, Patten SB, et al. (2017) The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 34: 217–26.
- Mossello E, Boncinelli M, Caleri V, et al. (2008) Is antidepressant treatment associated with reduced cognitive decline in Alzheimer's disease? *Dement Geriatr Cogn Disord* 25: 372–9.
- Norgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, et al. (2017) Psychotropic polypharmacy in patients with dementia: prevalence and predictors. J Alz Dis 56: 707–16.

- O'Gorman C (2020) Advance 1 phase 2/3 trial of AXS-05 in Alzheimer's disease agitation, personal communication.
- Porsteinsson AP, Antonsdottir IM (2017) An update on the advancements in the treatment of agitation in Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmacother 18: 611–20.
- Preuss UW, Wong JW, Koller G (2016) Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. Psychiatr Pol 50: 679–715.
- Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG (2015) Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: what might be associated brain circuits? Mol Aspects Med 43–44: 25–37.
- Sadowsky CH, Galvin JE (2012) Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia. J Am Board Fam Med 25: 350–66.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P (2005) Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. JAMA 294: 1935–43.
- Siever LJ (2008) Neurobiology of aggression and violence. Am J Psychiatry 165: 429–42.
- Sink KM, Holden KF, Yaffe K (2005) Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *IAMA* 293: 596–608.
- Stahl SM (2016) Parkinson's disease psychosis as a serotonin- dopamine imbalance syndrome. CNS Spectrums 21: 271–5.
- Stahl SM (2016) Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: targeting serotonin 5HT_{2A} and 5HT_{NC} receptors. CNS Spectrums 21: 271–5.
- Stahl SM (2018) New hope for Alzheimer's dementia as prospects for disease modification fade: symptomatic treatments for agitation and psychosis. CNS Spectrums 23: 291–7.
- Stahl SM, Morrissette DA, Cummings M, et al. (2014) California State Hospital violence assessment and treatment (Cal-VAT) guidelines. CNS Spectrums 19: 449–65.
- Torrisi M, Cacciola A, Marra A, et al. (2017) Inappropriate behaviors and hypersexuality in individuals with dementia: an overview of a neglected issue. Geriatr Gerontol Int 17: 865–74.
- Tsuno N, Homma A (2009) What is the association between depression and Alzheimer's disease? Exp Rev Neurother 9: 1667–76.
- Van der Linde RM, Dening T, Stephan BC, et al. (2016) Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. Br J Psychiatry 209: 366–77,
- Van der Spek K, Gerritsen DL, Smallbrugge M, et al. (2016) Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate: the PROPER I-study. Int Psychogeriatr 28: 1589–95.

- Vigen CLP, Mack WJ, Keefe RSE, et al. (2011) Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. Am J Psychiatry 168: 831–9.
- Volicer L, Citrome L, Volavka J (2017) Measurement of agitation and aggression in adult and aged neuropsychiatric patients: review of definitions and frequently used measurement scales. CNS Spectrums 22: 407–14.
- Wisniewski T, Drummond E (2016) Developing therapeutic vaccines against Alzheimer's disease. Expert Rev Vaccines 15: 401–15.
- Wuwongse S, Chang RC, Law AC (2010) The putative neurodegenerative links between depression and Alzheimer's disease. Prog Neurobiol 92: 362–75.
- Zhang Y, Cai J, An L, et al. (2017) Does music therapy enhance behavioral and cognitive function in elderly dementia patients? A systematic review and metaanalysis. Ageing Res Rev 35: 1–11.

Capítulo 13 (Impulsividad, compulsividad y adicción)

TOC

- Bloch MH, Wasylink S, Landeros A, et al. (2012) Effects of ketamine in treatment refractory obsessive compulsive disorder. Biol Psychiatry 72: 964–70.
- Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, et al. (2008) Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessivecompulsive disorder and their unaffected relatives. Science 321: 421–2.
- Dougherty DD, Brennan BP, Stewart SE, et al. (2018) Neuroscientifically informed formulation and treatment planning for patients with obsessive compulsive disorder: a review. JAMA Psychiatry 75: 1081–7.
- Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, et al. (2010) Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. Neuropsychopharmacology 35: 591–604.
- Gillan CM, Papmeyer M, Morein-Zamir S, et al. (2011) Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 168: 719–26.
- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. (2006) Three year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive–compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 31: 2384–93.
- Greenberg BD, Rauch SL, Haber SN (2010) Invasive circuitry- based neurotherapeutics: stereotactic ablation and deep brain stimulation for OCD. Neuropsychopharmacology 35: 317–36.

- Greeven A, van Balkom AJLM, van Rood YR, van Oppen P, Spinhoven P (2006) The boundary between hypochondriasis and obsessive-compulsive disorder: a cross-sectional study from the Netherlands. J Clin Psychiatry 67: 1682–9.
- Kisely S, Hall K, Siskind D, et al. (2014) Deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: a systematic review and meta analysis. Psychol Med 44: 3533-42.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, et al. (2008) Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbito- fronto-striatal model revisited. Neurosci Biobehav Rev 32: 525–49.
- Milad MR, Rauch SL (2012) Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. Trends Cogn Sci 16: 43–51.
- Rasmussen SA, Noren G, Greenberg BD (2018) Gamma ventral capsulotomy in intractable obsessive– compulsive disorder. Biol Psychiatry 84: 355–64.
- Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, et al. (2012) Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 37: 1144–51.
- Wilhelm S, Buhlmann U, Tolin DF (2008) Augmentation of behavior therapy with D-cycloserine for obsessive compulsive disorder. Am J Psychiatry 165: 335–41.
- Yin D, Zhang C, Lv Q, et al. (2018) Dissociable frontostriatal connectivity: mechanism and predictor of the clinical efficacy of capsulotomy in obsessive compulsive disorder. Biol Psychiatry 84: 926–36.

Abuso de substancias: General

- Bedi G (2018) 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine as a psychiatric treatment. JAMA Psychiatry 75: 419–20.
- Clark L, Robbins TW, Ersche KD, Sahakian BJ (2006) Reflection impulsivity in current and former substance users. Biol Psychiatry 60: 515–22.
- Dalley JW, Everitt BJ (2009) Dopamine receptors in the learning, memory and drug reward circuitry. Semin Cell Dev Biol 20: 403–10.
- Ersche KD, Turton AJ, Pradhan S, Bullmore ET, Robbins TW (2010) Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. Biol Psychiatry 68: 770–3.
- Field M, Marhe R, Franken I (2014) The clinical relevance of attentional bias in substance use disorders. CNS Spectrums 19: 225–30.
- Haber SN, Knutson B (2010) The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. Neuropsychopharmacology 35: 4–26.

- Koob GF, Le Moal M (2008) Addiction and the brain antireward system. Ann Rev Psychol 59: 29–53.
- Koob GF, Volkow ND (2010) Neurocircuitry of addiction. Neuropsychopharmacology 35: 217–38.
- Mandyam CD, Koob GF (2012) The addicted brain craves new neurons: putative role for adult-born progenitors in promoting recovery. Trends Neurosci 35: 250–60.
- Nestler EJ (2005) Is there a common molecular pathway for addiction? Nat Neurosci 11: 1445–9.
- Nutt DJ, Hughes AL, Erritzoe D, et al. (2015) The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. Nat Rev Neurosci 16: 305–22.
- Schneider S, Peters J, Bromberg U, et al. (2012) Risk taking and the adolescent reward system: a potential common link to substance abuse. Am J Psychiatry 169: 39–46.
- Solway A, Gu X, Montague PR (2017) Forgetting to be addicted: reconsolidation and the disconnection of things past. Biol Psychiatry 82: 774–5
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F (2011) Addiction: beyond dopamine reward circuitry. Proc Natl Acad Sci USA 108: 15037–42.

Abuso de sustancias: Alcohol

- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. (2006) Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The combine study: a randomized controlled trial. JAMA 295: 2003–17.
- Anton RF, Pettinati H, Zweben A, et al. (2004) A multi site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. J Clin Psychopharmacol 24: 421–8.
- Braus DH, Schumann G, Machulla HJ, Bares R, Mann K (2005) Correlation of stable elevations in striatal μ-opioid receptor availability in detoxified alcoholic patients with alcohol craving. A positron emission tomography study using carbon 11-labeled carfentanil. Arch Gen Psychiatry 62: 57–64.
- Crevecoeur D, Cousins SJ, Denering L, et al. (2018) Effectiveness of extended release naltrexone to reduce alcohol cravings and use behaviors during treatment and at follow-up. J Subst Abuse Treat 85: 105–8.
- Dahchour A, DeWitte P (2003) Effects of acamprosate on excitatory amino acids during multiple ethanol withdrawal periods. Alcohol Clin Exp Res 3: 465–70.
- Dakwar E, Levin F, Hart CL, et al. (2020) A single ketamine infusion combined with motivational enhancement therapy for alcohol use disorder; a randomized midazolam controlled pilot study. Am J Psychiatry 172: 125–33.
- DeWitte P (2004) Imbalance between neuroexcitatory and neuroinhibitory amino acids causes craving for ethanol. Addict Behav 29: 1325–39.

- DeWitte P, Littleton J, Parot P, Koob G (2005) Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate. Elucidating the mechanism of action. CNS Drugs 6: 517–37.
- Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. (2005) Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. A randomized controlled trial. JAMA 293: 1617–25.
- Kiefer F, Wiedemann K (2004) Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? Alcohol Alcohol 39: 542–7.
- Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, et al. (2003) Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism. Arch Gen Psychiatry 60: 92–9.
- Mann K, Bladstrom A, Torup T, et al. (2013) Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. Biol Psychiatry 73: 706–13.
- Martinez D, Gil R, Slifstein M, et al. (2005) Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 58: 779–86.
- Mason BJ (2003) Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: an evidence-based riskbenefits assessment. Eur Neuropsychopharmacol 13: 469–75.
- Mason BJ (2005) Acamprosate in the treatment of alcohol dependence. Expert Opin Pharmacother 6: 2103–15.
- Mason BJ, Goodman AM, Chabac S, Lehert P (2006) Effect of oral acamprosate on abstinence in patients with alcohol dependence in a double-blind, placebocontrolled trial: the role of patient motivation. J Psychiatr Res 40: 382–92.
- Netzeband JG, Gruol DL (1995) Modulatory effects of acute ethanol on metabotropic glutamate responses in cultured Purkinje neurons. Brain Res 688: 105–13.
- O'Brien CO (2015) In treating alcohol use disorders, why not use evidence-based treatment? Am J Psychiatry 172: 305–7.
- Palpacuer C, Duprez R, Huneau A, et al. (2017) Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: a systematic review with direct and network meta analyses on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. Addiction 113: 220–37.
- Petrakis IL, Poling J, Levinson C (2005) Naltrexone and disulfiram in patients with alcohol dependence and comorbid psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 57: 1128–37.
- Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR (2006) The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Specific effects on heavy drinking. J Clin Psychopharmacol 26: 610–25.

- Roozen HG, de Waart R, van der Windt DAW, et al. (2005) A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. Eur Neuropsychopharmacol 16: 311–23.
- Smith-Bernardin S, Rowe C, Behar E, et al. (2018) Low threshold extended release naltrexone for high utilizers of public services with severe alcohol use disorder: a pilot study. J Subst Abuse Treat 85: 109–15.
- Soyka M (2014) Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: a current update. Int J Neuropsychopharmacol 17: 675–84.
- Van Amsterdam J, van den Brink W (2013) Reduced risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence. J Psychopharmacol 27: 987–97.
- Wiers CE, Stelzel C, Gladwin TE, et al. (2015) Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. Am J Psychiatry 172: 334–43.

Abuso de substancias: Cannabis

- Black N, Stockings E, Campbell G, et al. (2019) Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta analysis. Lancet Psychiatry 6: 995–1010.
- Haney M, Hill MN (2018) Cannabis and cannabinoids: from synapse to society. Neuropsychopharm Rev 43: 1–212.
- Hindley G, Beck K, Borgan B (2020) Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 7: 344–53.
- Hines LA, Freeman TP, Gage SH, et al. (2020) Association of high potency cannabis use with mental and substance use in adolescence. JAMA Psychiatry 77: 1044–51.
- Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, et al. (2019) Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug abstinent individuals with heroin use disorder: a double blind randomized placebo controlled trial. Am J Psychiatry 176: 911–22.
- James S (2020) A Clinician's Guide to Cannabinoid Science. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kovacs FE, Knop T, Urbanski MJ, et al. (2012) Exogenous and endogenous cannabinoids suppress inhibitory neurotransmission in the human neocortex. Neuropsychopharmacology 37: 1104–14.
- Mason BJ, Crean R, Goodell V, et al. (2012) A proof-ofconcept randomized controlled study of gabapentin: effects on cannabis use, withdrawal and executive function deficits in cannabis-dependent adults. Neuropsychopharmacology 37: 1689–98.

Nugent SM, Morasco BJ, O'Neil ME, et al. (2017) The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review. Ann Intern Med 167: 319–31.

Abuso de substancias: Nicotina

- Akkus F, Ametamey SM, Treyer V, et al. (2013) Market global reduction in mGlutR5 receptor binding in smokers and ex smokers determined by 11C-ABP688 positron emission tomography. Proc Natl Acad Sci USA 10: 737–42.
- Akkus F, Treyer V, Johayem A, et al. (2016) Association of long-term nicotine abstinence with normal metabotropic glutamate receptor 5 binding. Biol Psychiatry 79: 474–80.
- Crunelle CL, Miller ML, Booij J, van den Rink W (2010) The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: a review. Eur Neuropsychopharmacol 20: 69–79.
- Culbertson CS, Bramen J, Cohen MS (2011) Effect of bupropion treatment on brain activation induced by cigarette-related cues in smokers. Arch Gen Psychiatry 68: 505–15.
- Evins AE, Culhane MA, Alpert JE, et al. (2008) A controlled trial of bupropion added to nicotine patch and behavioral therapy for smoking cessation in adults with unipolar depressive disorders. J Clin Psychopharmacol 28: 660–6.
- Franklin T, Wang Z, Suh JJ, et al. (2011) Effects of varenicline on smoking cue-triggered neural and craving responses. Arch Gen Psychiatry 68: 516–26.
- King DP, Paciga S, Pickering E, et al. (2012) Smoking cessation pharmacogenetics: analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials. Neuropsychopharmacology 37: 641–50.
- Lotipour S, Mandelkern M, Alvarez-Estrada M, Brody AL (2012) A single administration of low-dose varenicline saturates α4β2* nicotinic acetylcholine receptors in the human brain. Neuropsychopharmacology 37: 1738–48.
- Steinberg MB, Greenhaus S, Schmelzer AC, et al. (2009) Triple-combination pharmacotherapy for medically ill smokers. A randomized trial. Ann Intern Med 150: 447–54.

Abuso de substancias: Opioides

- Bell J, Strang J (2020) Medication treatment of opioid use disorder. Biol Psychiatry 87: 82–8.
- Chutuape MA, Jasinski DR, Finerhood MI, Stitzer ML (2001) One-, three-, and six-month outcomes after brief inpatient opioid detoxification. Am J Drug Alcohol Abuse 27: 19–44.
- Davids E, Gastpar M (2004) Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. Eur Neuropsychopharmacol 14: 209–16.
- Elkader A, Sproule B (2005) Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet 44: 661–80.

- Han B, Compton WM, Blanco C, et al. (2017) Prescription opioid use, misuse and use disorders in US adults: 2015 national survey on drug use and health. Ann Intern Med 167: 293–301.
- Johansson J, Hirvonen J, Lovro Z, et al. (2019) Intranasal naloxone rapidly occupies brain mu opioid receptors in human subjects. Neuropsychopharmacology 44: 1667–73.
- Kowalczyk WJ, Phillips KA, Jobes ML, et al. (2015) Clonidine maintenance prolongs opioid abstinence and decouples stress from craving in daily life: a randomized controlled trial with ecological momentary assessment. Am J Psychiatry 172: 760–7.
- Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, et al. (2011) Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicenter randomized trial. *Lancet* 377: 1506–13.
- Lee JD, Nunes EV, Novo P, et al. (2018) Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open label, randomized controlled trial. Lancet 391: 309–18.
- Marquet P (2002) Pharmacology of high-dose buprenorphine. In Buprenorphine Therapy of Opiate Addiction, Kintz P and Marquet P (eds.), Totawa, NJ: Humana Press, 1–11.
- National Institute on Drug Abuse. Drugs, brains, and behavior. www.drugabuse.gov/sites/default/files/ soa_2014.pdf. Accessed January 2018.
- Patel B, Koston TR (2019) Keeping up with clinical advances: opioid use disorder. CNS Spectrums 24: 17–23.
- Saanijoki T, Tuominen L, Tuulari JJ et al. (2018) Opioid release after high intensity interval training in healthy human subjects. Neuropsychopharmacology 43: 246–54.
- Smyth BP, Barry J, Keenan E, Ducray K (2010) Lapse and relapse following inpatient treatment of opiate dependence. Ir Med J 103: 176–9.
- Spagnolo PA, Kimes A, Schwandt ML, et al. (2019) Striatal dopamine release in response to morphine: a ¹¹C-raclopride positron emission tomography study in healthy men. *Biol Psychiatry* 86: 356–64.
- Stahl SM (2018) Antagonist treatment is just as effective as replacement therapy for opioid addition but neither is used often enough. CNS Spectrums 23: 113–16.
- Substance Abuse and Mental Health Services
 Administration. Key substance use and mental
 health indicators in the United States: results from
 the 2016 National Survey on Drug Use and Health.
 www.samhsa.gov/data/sites/ default/files/NSDUHFFR1-2016/NSDUH-FFR1-2016. htm#opioid1.
 Accessed January 2018.

- Sullivan MA, Bisage A, Bavlicova M, et al. (2019) A randomized trial comparing extended release injectable suspension and oral naltrexone, both combined with behavioral therapy, for the treatment of opioid use disorder. Am J Psychiatry 176: 129–37.
- Tanum L, Solli KK, Latif ZE, et al. (2017) Effectiveness of injectable extended-release naltrexone vs. daily buprenorphine–naloxone for opioid dependence: a randomized clinical noninferiority trial. JAMA Psychiatry 74: 1197–205.
- Tiihonen J, Krupitsky E, Verbitskaya E, et al. (2012) Naltrexone implant for the treatment of polydrug dependence: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry 169: 531–6.
- Volkow ND (2014) America's addiction to opioids: Heroin and prescription drug abuse. Presented at the Senate Caucus on International Narcotics Control. https://archives. drugabuse.gov/testimonies/2014/ americas-addiction-to-opioids-heroin-prescription-drug-abuse.
- Volkow ND, Frieden TR, Hyde PS, Cha SS (2014) Medication- assisted therapies: tackling the opioidoverdose epidemic. N Engl J Med 370: 2063–6.
- World Health Organization (2009) Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence, Geneva: World Health Organization.

Abuso de substancias: Estimulantes

- Bauman MH, Ayestas MA Jr., Partilla JS, et al. (2012) The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. Neuropsychopharmacology 37, 1192–203.
- Bradberry CW (2002) Dose-dependent effect of ethanol on extracellular dopamine in mesolimbic striatum of awake rhesus monkeys: comparison with cocaine across individuals. Psychopharmacology 165: 67–76.
- Collins GT, Narasimhan D, Cunningham AR, et al. (2012) Long-lasting effects of a PEGylated mutant cocaine esterase (CocE) on the reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in rats. Neuropsychopharmacology 37: 1092–103.
- Dakwar E, Nunes EV, Hart CL, et al. (2019) A single ketamine infusion combined with mindfulness based behavioral modification to treat cocaine dependence: a randomized clinical trial. Am J Psychiatry 176: 923–30.
- Ersche KD, Bullmore ET, Craig KJ, et al. (2010) Influence of compulsivity of drug abuse on dopaminergic modulation of attentional bias in stimulant dependence. Arch Gen Psychiatry 67: 632–44.
- Ersche KD, Jones PS, Williams GB, et al. (2012) Abnormal brain structure implicated in stimulant drug addiction. Science 335: 601–4.

- Ferris MJ, Calipari ES, Mateo Y, et al. (2012) Cocaine selfadministration produces pharmacodynamic tolerance: differential effects on the potency of dopamine transporter blockers, releasers, and methylphenidate. Neuropsychopharmacology 37: 1708–16.
- Hart CL, Marvin CB, Silver R, Smith EE (2012) Is cognitive functioning impaired in methamphetamine users? A critical review. Neuropsychopharmacology 37: 586–608.
- Heinz A, Reimold M, Wrase J, et al. (2005) Stimulant actions in rodents: implications for attention-deficit/ hyperactivity disorder treatment and potential substance abuse. Biol Psychiatry 57: 1391–6.
- Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, et al. (2002) Amphetamine- induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11 C]raclopride study in healthy men. Neuropsychopharmacology 27: 1027–35.
- Lindsey KP, Wilcox KM, Votaw JR, et al. (2004) Effect of dopamine transporter inhibitors on cocaine self- administration in rhesus monkeys: relationship to transporter occupancy determined by positron emission tomography neuroimaging. J Pharmacol Exp Ther 309: 959–69.
- Little KY, Krolewski DM, Zhang L, Cassin BJ (2003) Loss of striatal vesicular monoamine transporter protein (VMAT2) in human cocaine users. Am J Psychiatry 160: 47–55.
- Livni E, Parasrampuria DA, Fischman AJ (2006) PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate. Am J Psychiatry 163: 387–95.
- Martinez D, Narendran R, Foltin RW, et al. (2007) Amphetamine-induced dopamine release: markedly blunted in cocaine dependence and predictive of the choice to self-administer cocaine. Am J Psychiatry 164: 622–9.
- Narendran R, Lopresti BJ, Martinez D, et al. (2012) In vivo evidence for low striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) availability in cocaine abusers. Am J Psychiatry 169: 55–63.
- Overtoom CCE, Bekker EM, van der Molen MW, et al. (2009) Methylphenidate restores link between stop-signal sensory impact and successful stopping in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 65: 614–19.
- Peng, XO, Xi ZX, Li X, et al. (2010) Is slow-onset longacting monoamine transport blockade to cocaine as methadone is to heroin? Implication for anti-addiction medications. Neuropsychopharmacology 35: 2564–78.
- Santos MD, Salery M, Forget B, et al. (2017) Rapid synaptogenesis in the nucleus accumbens is induced by a single cocaine administration and stabilized by mitogen- activated protein kinase interacting kinase-1 activity. Biol Psychiatry 82: 806–18.

- Selzer J (2006) Buprenorphine: reflections of an addictions psychiatrist. J Clin Psychiatry 67: 1466–7.
- Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, et al. (2006) Stimulant medications: how to minimize their reinforcing effects? Am J Psychiatry 163: 359–61.
- Wee S, Hicks MJ, De BP, et al. (2012) Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychostimulant and reinforcing effects. Neuropsychopharmacology 37: 1083–91.

Abuso de sustancias: Alucinógenos, Entactógenos, Disociativos

- Brawley P, Dufield JC (1972) The pharmacology of hallucinogens. Pharmacol Rev 34: 31–66.
- Carhart-Harris RL, Goodwin GM (2017) The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present and future. Neuropsychopharmacology 42: 2105–13.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMG, et al. (2018) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six month follow up. Psychopharmacology 235: 399–408.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. (2016) Psilocybin with psychological support for treatmentresistant depression: an open label feasibility study. Lancet Psychiatry 3: 619–27.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, et al. (2012) Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. Proc Natl Acad Sci USA 109: 2138–43.
- Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, et al. (2012) Implications for psychedelic assisted psychotherapy: a functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. Br J Psychiatry 200: 238–44.
- Dilorio CR, Watkins TJ, Dietrich MS (2012)
 Evidence for chronically altered serotonin
 function in the cerebral cortex of female
 3,4-methylenedioxymethamphetamine polydrug users.
 Arch Gen Psychiatry 69: 399–409.
- Erritzoe D, Frokjaer VG, Holst KK, et al. (2011) In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin 2a receptor binding in
- 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "Ecstasy") and hallucinogen users. Arch Gen Psychiatry 68: 562–76.
- Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ (2008) The behavioral pharmacology of hallucinogens. Biochem Pharmacol 25: 17–33.
- Feduccia AA, Mithoefer MC (2018) MDMAassisted psychotherapy for PTSD: are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 84: 221–8.

- Liechti ME (2017) Modern clinical research on LSD. Neuropsychopharmacology 42: 2114–27.
- Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, et al. (2019) Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. Neuropsychopharmacology 44: 1328–34.
- Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, et al. (2011) The safety and efficacy of {+/-} 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatmentresistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. J Psychopharmacol 25: 439–52.
- Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, et al. (2008) The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. CNS Neurosci Ther 14: 295–314.
- Pitts EG, Minerva AR, Chandler EB, et al. (2017) 3,4-Methylenedioxymethamphetamine increases affiliative behaviors in squirrel moneys in a serotonin 2A receptor dependent manner. Neuropsychopharmacology 42: 1962–71.
- Quednow BB, Komeer M, Geyer MA, et al. (2012) Psilocybin induced deficits in autonomic and controlled inhibition are altenuated by ketanserin in healthy human volunteers. Neuropsychopharmacology 37: 630–40.
- Schmid Y, Enzler F, Gasser P, et al. (2015) Acute effects of lysergic acid diethylamine in healthy subjects. Biol Psychiatry 78: 544–53.
- Titeler M, Lyon RA, Gleenon RA (1988)
 Radioligand binding evidence implicates the brain 5HT, receptor as a site of action for LSD and phenylisopropylamine hallucinogens.

 Psychopharmacology 94: 213–16.
- Urban NBL, Girgis RR, Talbot PS, et al. (2012) Sustained recreational use of Ecstasy is associated with altered pre and postsynaptic markers of serotonin transmission in neocortical areas: a PET study with [11C]DASB and [11C] MDL 100907. Neuropsychopharmacology 37: 1465–73.

Atracones/Ludopatía

- Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, et al. (2012) Diminished frontostriatal activity during processing of monetary rewards and losses in pathological gambling. Biol Psychiatry 71: 749–57.
- Gearhardt AN, Yokum S, Orr PT, et al. (2011) Neural correlates of food addiction. Arch Gen Psychiatry 68: 808–16.
- Grant JE, Kim SW, Hartman BK (2008) A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges. J Clin Psychiatry 69: 783–9.

- Lawrence AJ, Luty J, Bogdan NA, Sahakian BJ, Clark L (2009) Impulsivity and response inhibition in alcohol dependence and problem gambling. Psychopharmacology 207: 163–72.
- Lobo DSS, Kennedy JL (2006) The genetics of gambling and behavioral addictions. CNS Spectrums 11: 931–9.
- McElroy SI., Hudson JI, Capece JA, et al. (2007) Topiramate for the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a placebo-controlled study. Biol Psychiatry 61: 1039–48.
- Micdl SF, Peters J, Buchel C (2012) Altered neural reward representations in pathological gamblers revealed by delay and probability discounting. Arch Gen Psychiatry 69: 177–86.
- Salamone JD, Correa M, Mingote S, Weber SM (2002) Nucleus accumbens dopamine and the regulation of effort in food-seeking behavior: implications for studies of natural motivation, psychiatry, and drug abuse. J Pharmacol Exp Ther 305: 1–8.
- Van Holst RJ, Veltman DJ, Buchel C, van den Brink W, Goudriaan AE. (2012) Distorted expectancy coding in problem gambling: is the addictive in the anticipation? Biol Psychiatry 71: 741–8.
- Zack M, Poulos CX (2007) A D₁ antagonist enhances the rewarding and priming effects of a gambling episode in pathological gamblers. Neuropsychopharmacology 32: 1678–86.

Impulsividad/Compulsividad

- Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD (2005) Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. Am J Psychiatry 162: 2360–73.
- Chamberlain SR, del Campo N, Dowson J, et al. (2007) Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 62: 977–84.
- Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD, et al. (2006) Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. Science 311: 861–3.
- Chamberlain SR, Robbins TW, Winder-Rhodes S, et al. (2011) Translational approaches to frontostriatal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder using a computerized neuropsychological battery. Biol Psychiatry 69: 1192–203.
- Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW (2011) Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 69: 680–94.
- Dalley JW, Mar AC, Economidou D, Robbins TW (2008) Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: frontostriatal systems and functional neurochemistry. Pharmacol Biochem Behav 90: 250–60.

- Fineberg NA, Chamberlain SR, Goudriaan AR (2014) New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. CNS Spectrums 19: 69–89.
- Lodge DJ, Grace AA (2006) The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. Neuropsychopharmacology 31: 1356–61.
- Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD (2012) Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. Trends Cogn Sci 16: 81–91.
- Shaw P, Gilliam M, Liverpool M, et al. (2011) Cortical development in typically developing children with symptoms of hyperactivity and impulsivity: support for a dimensional view of attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 168: 143–51.
- Sugam JA, Day JJ, Wightman RM, Carelki RM (2012) Phasic nucleus accumbens dopamine encodes risk-based decision-making behavior. Biol Psychiatry 71: 199–205.
- Weathers JD, Stringaris AR, Deveney CM, et al. (2012) A development study of the neural circuitry mediating motor inhibition in bipolar disorder. Am J Psychiatry 16: 633–41.zopiclona, 423

Índice terminológico

5HT. Véase serotonina abstinencia, 571-4 abuso de alcohol, 378 abuso de drogas, 447, 539 estimulantes, 544-7 ocupación del TAD y, 476, 479 reversión del hábito, 571-4 abuso infantil, 370 acamprosato, 556 acatisia, 166, 169 accidente cerebrovascular, 492, 524 acción estabilizadora del humor, 283 acciones ansiolíticas, 196, 366 acciones antidepresivas, 195-234, 267, acciones antipsicóticas, 161-2, 242 acciones hipnóticas, 311 tratamiento del insomnio, 421-30 acetil coenzima A, 505 acetilcolina (ACh), 5, 505-10 dopamina y, 166 acetilcolinesterasa (AChE), 505 ácido glutámico descarboxilasa, 255 ácido valproico (valproato), 347-50 acoplamiento excitación-secreción, 6, 8-9, 73, 75 activación de genes, 18, 19, 24, 25 activación del receptor NMDA, 375 actividad constitutiva, 37, 57 adenosina, 440 adicción a internet, 575 adicción, 476, 539 adicciones a sustancias, 544-75 conductual, 575 teoría dopaminérgica de, 542-3 adicciones a sustancias, 544-75 adicciones conductuales, 575 afecto negativo, 278, 280 afecto positivo, 278, 280, 306 afecto pseudobulbar (APB), 535 agentes melatonérgicos, 439, 440 agentes promotores de la vigilia, 440-8 agitación, 145, 521-3 demencia, 145, 157, 197 objetivo del glutamato, 533 redes neuronales de, 528-30 tratamiento, 523-4 tratamiento, monoamina multimodal, 530-2

agomelatina, 306-8

agonistas adrenérgicos alfa-2, 481-4

agonistas colinérgicos, 242 agonistas completos, 37-41, 56, 192 agonistas inversos, 42, 44-5, 61, 62, 240 agonistas parciales, 41, 43-4, 57-61, 189-95, 204-41 agonistas, 57, 58 inverso, 42, 44-5, 61, 62, 240 no agonista, 37 parcial. Véase agonistas parciales total, 37-41, 56, 192 agresión, 145-7, 521, 577-8 AIMS (escala de movimientos involuntarios anormales), 174 AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), 382 alcohol, 377, 553-6 abstinencia, 573 coadicciones, 553 tratamiento del alcoholismo, 556 alfa-2 autorreceptores, 254, 256, 258 alfa-sinucleína, 493, 494 alodinia, 380 alogia, 142 alopregnanolona, 320, 322 alteraciones motoras, 78 alucinaciones auditivas, 113 alucinaciones visuales, 113, 524 alucinaciones, 77, 113, 141, 435, 568 demencia, 521 psicosis de la enfermedad de Parkinson, 157 visual, 113, 524 alucinógenos, 135, 138, 567-9 amantadina, 169 amigdala, miedo y, 364-5, 372, 374 amiloidosis asintomática, 499-501 aminas traza, 241-38 amisulpride, 205 analgesia, 380 analogía del reóstato, 43 anestesia disociativa, 570 anestesia local, 380 anestesia, disociativa, 570 anfetamina, 337, 356, 441-2, 472-6, 569 formulaciones, 475 isómeros, 472 TDAH, 484 anhedonia, 142, 162 ansiedad, 78, 145, 359 Trastorno obsesivo-compulsivo y, 576 antagonismo alfa-1, 216, 225, 236, 327-8 antagonismo alfa-2, 309

antagonismo de la histamina 1, 425-6, Antagonismo del NMDA, 328, 330, 355 antagonistas de serotonina/inhibidores de la recaptación (AIRS), 311-16 antagonistas duales de los receptores de orexina (DORAs), 423-4, 430 antagonistas silenciosos, 41, 42, 45, 192 antagonistas, 41-3, 57, 58, 60, 62 alfa-1, 216, 225, 236, 327-8 alfa-2, 309 silencioso, 41, 42, 45, 192 anticolinérgicos, 166, 168, 215, 294 anticonvulsivos eficacia dudosa en el trastorno bipolar, eficacia probada en el trastorno bipolar, 347-51 estabilizadores del humor, 346 tratamiento del insomnio, 426 antidepresivos tricíclicos (ATC), 333-7 antihistamínicos, 161, 215, 295, 425-6 antipsicóticos. Véase fármacos dirigidos a receptores de serotonina, fármacos dirigidos a los receptores de dopamina D, apatía, 78, 536-7 apnea obstructiva del sueño, 430, 431, 434, 443 aripiprazol, 192, 229, 239, 326 armodafinilo, 442-4 ARN de interferencia pequeño (ARNsi), ARN de interferencia, 26 ARN de transferencia (ARNt), 27 ARN mensajero (ARNm), 26 ARN nuclear pequeño (ARNn), 27 ARN ribosómico (ARNr), 27 ARN, 26-7 asenapina, 220, 232 asocialidad, 142 asta dorsal, sinapsis espinal descendente en, 390-5 ataques de pánico, 361, 377, 569 atomoxetina, 480-1 aumento de peso, 198, 224 autorreceptores de monoamina, 8 autorreceptores alfa-2, 254, 256, 258 monoamina, 8 avolición, 142

barbitúricos, 556

base anatómica de la neurotransmisión, BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), 266, 268, 329 beligerancia hostil, 78 benzodiacepinas, 321, 366, 377 precaución con, 378 tratamiento del insomnio, 421-2 beta-amiloide, 488, 496-8, 502 detección, 499, 501 bifeprunox, 192 blonanserina, 234, 241 bloqueadores beta, 375, 376 bloqueadores de la dopamina, 468 efectos adversos, 524 espectro del trastorno bipolar, 338-45 bloqueadores de los canales de calcio (tipo L), 352 bloqueadores de serotonina espectro del trastorno bipolar, 338-45 bloqueo del condicionamiento del miedo, 375-7 bombas de recaptación, 174, Véase también transportadores brexanolona, 320 brexpiprazol, 192, 197, 230, 239, 327-8, 378, 530-2 buprenorfina, 560, 561, 562 bupropión, 3 06-8, 353-4, 480, 533 adicción a la nicotina, 551 combinación de sertralina, 294 buspirona, 333, 370 butirilcolinesterasa (BuChE), 505, 510 cafeina, 440-1 canales de calcio sensibles a voltaje (VSCC), 70-3, 366, 395 canales de sodio sensibles a voltaje (VSSCs), 67-70, 347, 350, 351, 381 canales iónicos activados por ligando, 51-66, 76 diferentes estados de, 61-4 espectro de agonistas, 56-62 estructura y función, 53 modulación alostérica, 64-6 portero, 52 subtipos pentaméricos, 53 subtipos tetraméricos, 54-5 canales iónicos pentaméricos activados por ligandos, 53 canales iónicos sensibles a voltaje, 66-73, 76 estructura y función, 66 canales iónicos tetraméricos activados por ligandos, 54-5 canales iónicos, 76 ligando. Véase canales iónicos unidos a ligandos neurotransmisión y, 73-6

sensibles a voltaie. Véase canales iónicos sensibles a voltaje cannabidiol (CBD), 563, 565, 567 cannabis, 150, 563-7 beneficios y riesgos, 564 efectos secundarios, 563 usos terapéuticos, 564 características mixtas, 248, 251-2 carbamazepina, 350, 530 cardiometabolismo, 198-201, 415 carfentanil, 560 cariprazina, 192, 231, 240, 328, 343-5 carretera metabólica, 198, 199, 201 cascadas de fosfoproteínas, 15-18 cascadas de transducción de señal, 9-23, cuatro tipos importantes de, 11, 12 curso temporal, 11 segundo mensajero, a la fosfoproteina cascadas de fosfoproteínas, 15-18 segundo mensajero, a la fosfoproteína mensajera, 13-15 segundo mensajero, formación de, 11-14 cataplexia, 434, 435, 446 catecol-O-metiltransferasa, 253 cetoacidosis diabética, 199, 200 ciclo de sueño/vigilia, 412-13 alteración de, 414, 416 ciclo ultradiano del sueño, 413-16 cinasa del tercer mensajero, 14, 16 cinasa, tercer mensajero, 14, 16 circuito de hábitos, 544, 561, 571, 572 circuitos cortico-estriato-talamocorticales (CETC), 87, 362, 365-9 citalopram, 295-6 citocromo P450 (CYP450), 49-50, 323 clomipramina, 335 clonidina, 390, 482-3, 561 clorpromazina, 161, 181, 201, 202 clozapina, 217, 222-5 cocaína, 544, 545 codeína, 559 cognición, Fab Four de, 317 colina, 505 comportamiento criminógeno, 146, 147 compulsividad, 538-9, 571, 578 trastornos impulsivo-compulsivos, 539-43, 575 OCD, 295, 360, 576-7 condicionamiento de la recompensa, 545 condicionamiento del miedo, 370-4 bloqueo, 375-7 condicionamiento estímulo-respuesta, 571 consolidación, 375 control metabólico, 196, 199 córtex cingulado anterior dorsal (dACC), 450, 451 córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), 387, 400, 449 córtex prefrontal ventromedial (CPFDM), 372, 374

córtex prefrontal
aumento de dopamina en, 299-302
dorsolateral, 387, 400, 449
interneuronas GABA, 105-10
neurotransmisión de la dopamina, 8
sintonización ineficiente de, 454-63
trastorno de la, 449-53, 463
ventromedial, 372, 374
corteza frontal orbital, 454
corteza somatosensorial, 380
cremalleras de leucina, 19, 20, 21
cromatina, 23
Cuerpos de Lewy, 157

daridorexante, 424 degeneración lobar frontotemporal, 494 delirio, 569 delirios, 77, 141, 524 enfermedad de Alzheimer, 157 demencia, 521 psicosis de la enfermedad de Parkinson, 157 demencia de la enfermedad de Parkinson, 492-5 demencia mixta, 495 demencia vascular, 491-2, 534 demencia, 486, 537, Véase también enfermedad de Alzheimer agitación en, 145, 157, 197 apatía en, 536-7 causas principales de, 488-96 definición, 487 depresión en, 534-5 psicosis en, 110, 134, 157, 521-3 psicosis en, tratamiento, 523-7 síntomas conductuales de, 521, 537 tratamientos sintomáticos, 503-5 Demencias con cuerpos de Lewy, 492-5 demencias frontotemporales, 494-6 dendritas, 2 depresión bipolar, 244 antecedentes familiares de, 250 diagnóstico erróneo o tardío, 250 esquizofrenia y, 249 identificar, 250 tasas de suicidio, 251 tratamiento de primera línea, 342 tratamiento farmacológico, 236, 240 versus unipolar, 249-51 depresión con características mixtas, 248, 342 depresión unipolar, 34, 244 depresión, 145, Véase también depresión bipolar, depresión unipolar bloqueadores de serotonina o dopamina en, 342 curso temporal de los efectos de los fármacos, 266 demencia y, 534-5 efectos clínicos del tratamiento, 284-5 efectos secundarios de los medicamentos, 200

Episodio depresivo mayor. Véase episodio depresivo mayor hipótesis de los receptores de las monoaminas 264-6, 267, 290 hipótesis monoaminérgica, 264-5, 290 insomnio y, 418 neuroplasticidad v neuroprogresión hipótesis de, 266-76 características mixtas de. 251 síntomas afectivos, 278, 280 trastorno del ritmo circadiano en, 271-5 Trastorno depresivo mayor. Véase trastorno depresivo mayor tratamiento con estabilizadores del humor, 288 tratamiento de algoritmos basados en los síntomas, 280 tratamiento farmacológico, 229, 239 desensibilización, 63, 64 desorganización conceptual, 78 desorientación, 78 desvenlafaxina, 299, 302 deterioro cognitivo leve (DCL), 487, 490, 493, 500-2 deuteración, 175, 177, 354 dextrometadona, 355-8 dextrometorfano (DXM), 306, 353-4, 533, 536 diabetes tipo 2, 415 diabetes, 198, 199, 415 difenhidramina, 426 dificultades de memoria, 316 dinorfinas, 390 disfunción cognitiva ADHD, 455, 456, 458 depresión, 273 dolor crónico, 388 enfermedad de Alzheimer, 509-18 enfermedad de Parkinson, 493 fibromialgia, 390, 400 trastornos del sueño y, 414, 417 trastornos del sueño, 402 tratamiento con vortioxetina, 315-17 disfunción ejecutiva, 144, 449-50 dislipidemia, 198 disociativos, 569-71 disquinesia tardía (DT), 166 fisiopatología, 170-4 tratamiento, 174-81 distonía inducida por drogas, 166, 169 distonía, inducida por fármacos, 166, 169 distorsiones perceptivas, 78 disulfiram, 556 dolor agudo, 379, 380 dolor central, 379 dolor crónico, 379-400 disminución de la materia gris, 387-90 tratamiento, 390-400 tratamiento con duloxetina, 302-3 tratamiento con milnacipran, 303

tratamiento de circuitos sensibilizados, 395-9 dolor de espalda crónico, 388 dolor neuropático, 380, 382-90, Véase también fibromialgia mecanismos centrales, 382-6 mecanismos periféricos, 382 dolor periférico, 379 dolor psíquico, 302 dolor somático, 302 dolor, 379-84, Véase también definición de dolor crónico, 380 en la demencia, 537 trastornos del humor y la ansiedad y, 387 donepezilo, 510 DOPA descarboxilasa, 253 dopamina β-hidroxilasa, 253 dopamina, 5 acetilcolina y, 166 aumento en el córtex prefrontal, 299conversión en noradrenalina, 253 liberación, regulación 5HT,,, 184-8 proyecciones, 279 síntesis, 79, 80 sintonización ineficiente del CPF por, 454-63 volumen de neurotransmisión, 8 doxepina, 425, 427 drogas de violación, 447, 559 drogas psicotrópicas canales iónicos como objetivos de, enzimas como objetivos de, 45-50 nomenclatura, 29 objetivos moleculares, 29 receptores ligados a la proteína G como objetivos, 36-45, 50 transportadores como objetivos, 29-35, 50 DSST (prueba de sustitución de símbolos digitales), 317 duloxetina, 299, 302-3, 535 efectos secundarios motores, 165-81 agonistas parciales, 192 Eje hipotalámico-hipofisiariosuprarrenal (HPA), 266, 270 eliminación competitiva, 151, 154 embotamiento afectivo, 142 empalme alternativo, 26 empatía, 569 encefalinas, 390 endocannabinoides, 6, 563, 564 enfermedad cardiovascular, 156, 415, 432, 492, 524 enfermedad de Alzheimer (EA), 487-90, Véase también actuación sobre el amiloide, 496-9 agitación en, 521-4, 528-33

comorbilidad de la demencia vascular, comorbilidad de la enfermedad de Parkinson, 494 patología, 488 DCL estadio 2, 500-2 delirios en, 157 demencia demencia estadio 3, 502 detección temprana, importancia de, 497 impulsividad, 539 etapa presintomática, 499-501 psicosis en, 521-4 tratamiento de la memoria y la cognición, 509-18 enfermedad de Alzheimer, 509-18 enfermedad de Huntington, 28, 175 Enfermedad de Parkinson (EP), 338 Comorbilidad de la enfermedad de Alzheimer, 494 disfunción cognitiva, 493 enfermedad hereditaria, teoría clásica enfermedad mental grave (SMI), 156 entactógenos, 569 enzimas, 45-50 actividad, 45 epigenética, 23-6 episodio depresivo mayor, 248, 277 síntomas y circuitos, 277 episodios de humor, 246 episodios maníacos, 245, 277, 278 Escala de somnolencia de Epworth, 430 escitalopram, 296 esclerosis lateral amiotrófica, 353 esketamina, 331, 353, 571 eslicarbazepina, 352 espectro de agonistas, 37, 43, 45, 56-62, 184, 192 espectro de excitación, 402 espectro del humor, 244-9 esquizofrenia, 141, 156, Véase también psicosis esperanza de vida, 156 genética y, 148-50 hipofunción del receptor NMDA, 111, hipótesis dopaminérgica de la psicosis en, 92-5 naturaleza y crianza de, 149 neurodegeneración y, 154-6 neurodesarrollo y, 151-3 síntomas afectivos, 95, 145 síntomas agresivos, 145-7 síntomas cognitivos, 95, 144, 157 síntomas negativos, 95, 142-4, 156 síntomas positivos de la psicosis en, 92-3 síntomas positivos, 141, 156 trastorno bipolar y, 249 tratamiento farmacológico futuro, 241-2

tratamiento farmacológico. Véase fármacos dirigidos a los receptores de serotonina, fármacos dirigidos a los receptores de dopamina D, Estabilizadores del humor, 288, 345-6 estabilizadores. Véase agonistas parciales estado abierto, 63 estado cerrado, 63 estado de inactivación, 61, 63 estado de reposo, 57, 61, 63 esteroides neuroactivos, 320-5 esteroides, neuroactivos, 320-5 estigmatización, 145 estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), 577 estimulantes, 467-79, 544-7 atípicos, 546 dirigidos a TDA, 473-8 liberación lenta frente a liberación rápida, 478-9 tratamiento de la adicción, 547 estímulos condicionados, 539, 544 estrategias de potenciación para, 325-35 bloqueadores de la recaptación de monoaminas, 285-8 fármacos para, 289-325 monoterapias de segunda línea, 333-8 o bipolares, 249-51 resistencia al tratamiento en, 323-38 estrés, TDAH, 467, 469, 480 etapa presintomática de la enfermedad de Alzheimer enfermedad, 499-501 euforia, 560 excitación, 457, 459 excitación, 78 expansividad grandiosa, 78 experiencia psicotomimética, 569 expresión de genes activación de la neurotransmisión, 18 cascadas de activación de fosfoproteínas, 15-18 epigenética, 23-6 mecanismo molecular, 18-23 Extasis, 358, 569 extinción del miedo, 373, 374-5, 574 extinción farmacológica, 573 del miedo, 373, 374-5, 574 farmacológico, 573

F17464, 241
factores neurotróficos, pérdida de, 266, 268
Familia de genes SLC1, 31, 35
Familia de genes SLC17, 31, 35
Familia de genes SLC32, 31, 35
Familia de genes SLC32, 31, 35
familia de genes SLC6, 30, 31-5
farmacocinética, 49
acciones hipnóticas, 426-30
farmacodinámica, 49

fármacos dirigidos a los receptores de dopamina D., 204-41 fármacos dirigidos a los receptores de dopamina D., 159, 242 acciones ansiolíticas, 196 acciones antidepresivas, 195-234 acciones cardiometabólicas, 198-201 agitación en la demencia, 197 agonistas parciales, 189-92, 204-41 mesocortical, 163 mesolímbico/mesostriatal, 161-3 nigroestriado, 165-81 primera generación, 179-82, 201-3 propiedades individuales, 204-41 serotonina 2A y, 182-8 tuberoinfundibular, 164 fármacos dirigidos a los receptores de dopamina D., 210, 240, 241 fármacos dirigidos a los receptores de serotonina, 159, 243 acciones ansiolíticas, 196 acciones antidepresivas, 195-234 acciones cardiometabólicas, 198-201 propiedades individuales, 204-41 receptor 3, 212 receptores 1A, 192-5, 207 receptores 1B y 1D, 214 receptores 2A, 182-8 receptores 2C, 211 receptores 6 y 7, 213 agitación en la demencia, 197 Fármacos GABAérgicos, 276 Fármacos Z, 425-6 FDG PET, 490, 492, 502 fenciclidina (FCP), 106, 569-71 fenotipo de ansiedad, 363 fentanilo, 559 fibras nerviosas nociceptivas, activación, 381 fibro-fog, 390, 400 fibromialgia, 303, 387-9 disfunción cognitiva, 388, 400 focalización de los síntomas auxiliares, 399-400 tratamiento, 448 flashbacks, 568 flufenazina, 202, 203 flumazenil, 263 fluoxetina, 293-4 combinación de olanzapina, 293, 326, 343 fluvoxamina, 295 formulación sublingual, 232 fortalecimiento, sinapsis, 151, 154 fosfatasa del tercer mensajero, 15, 16 fosfatasa, tercer mensajero, 15, 16 fosfoproteína mensajera, 13-15 fumar, 476, Véase también nicotina dejar

de fumar, 306, 573

GABA (ácido y-aminobutírico), 5, 257-64, 349 síntesis, 255 terminación de la acción, 258 GABA transaminasa (GABA-T), 258 gabapentina, 352, 366, 395, 426 galantamina, 514 gamma-hidroxibutirato (GHB), 400, 446-8, 559 ganglios de la raíz dorsal, 380, 381 gen APOE4, 497 genes del reloj, 271 genes tardíos, 20, 22 genes tempranos inmediatos, 19, 20 genética esquizofrenia, 148-50 TDAH, 463 genoma humano, 18 genotipado, 50 ghrelina, 415 glicina, síntesis, 97-9 glutamato, 5, 96 actuación en la enfermedad de Alzheimer, 515-18 agitación en la enfermedad de Alzheimer, 533 síntesis de GABA de, 255 síntesis, 96-7 vías clave en el cerebro, 102 gris periacueductal, 390 GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa), 48 guanfacina, 482-3

hábitos, 538, 539, 576 haloperidol, 181, 202, 204 heroina, 559, 561, 573 heteroreceptores, 125 hidrocodona (Vicodin), 559 hiperactividad noradrenérgica, 370-2 hiperactividad, 418 hiperactividad, 452, 454, 463 hiperalgesia, 380 hiperdopaminergia mesolímbica, 90 hiperdopaminergia mesostriatal, 93 hiperdopaminergia, 90, 92, 93 hiperprolactinemia, 165, 187, 192 hipersomnia idiopática, 432, 433 hipersomnia, 402, 430-40 causas de, 431-5 tratamiento de, 440-8 hipervigilancia, 402 hipnóticos sedantes, 556 hipnóticos serotoninérgicos, 424-5 hipnóticos, sedantes, 556 hipocampo, 372, 374 hipocretinas, 406-11 hipodopaminergia mesocortical, 95 hipodopaminergia, 95 Hipofunción del glutamato NMDA hipótesis de la psicosis, 105-14 hipomania, 248

hipótesis de hiperfunción de serotonina de psicosis, 131-41 hipótesis de la cascada amiloide, 496-9 hipótesis de la serotonina en la psicosis, 111-41 hipótesis de los receptores de monoamina en la depresión, 264-6, hipótesis del glutamato en la psicosis. 95-114 hipótesis dopaminérgica de la psicosis, 79-95, 110-14, 141 hipótesis monoamínica de la depresión, 264-5, 290 histamina, 35, 402-6, 409 histonas, metilación, 23 hongos mágicos, 358 hospitales forenses, 146, 147, 156

fleo paralítico, 167, 183 iloperidona, 225, 236 ilusiones, 568 IMAO. Véase inhibidores de la monoamina oxidasa impulsividad, 452, 454, 463, 538-9, 571, impulso circadiano de la vigilia, 409, 412 impulso homeostático del sueño, 408, inatención, 449, 450, 451, 463 índice de dolor generalizado (WPI), inhalantes, 547 inhibición de la acetilcolinesterasa, 509-18 inhibición de TVMA2, 174-81 inhibición del transportador de noradrenalina (TNE), 294, 298-303, 370 TDAH, 480-4 inhibición fásica, 259 inhibición tónica, 259, 263 inhibidor de la recaptación de agonistas parciales de serotonina (APIRS), 296-9 inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), 336-7, 377 depresión bipolar, 342 interacción de la tiramina de la dieta.

subtipos, 337-41

303-6, 333

irreversible, 46

reversible, 47

inhibidores del suicidio, 46

inhibidores enzimáticos, 45

inhibidores de la recaptación de

noradrenalina-dopamina (IRND),

inhibidores enzimáticos irreversibles, 46

inhibidores enzimáticos reversibles, 47

interacciones entre fármacos, 338

insomnio, 311, 402, 418-20 diagnóstico y comorbilidades, 418-20 tratamiento, 421-31 tratamientos conductuales, 430 interacción tiramina dietética, 338 interneuronas GABA córtex prefrontal, 105-10 receptores 5HT en, 121, 125, 130 interneuronas, 380 iproniazida, 336 IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina), 298-303 combinación de excitación, 333 combinación de mirtazapina, 333 combinación de triple acción, 333 combinaciones de ligandos α2δ, 399 trastornos de ansiedad, 368 tratamiento del dolor, 380 ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), 289-96 características comunes de seis fármacos, 289-92 combinación de triple acción, 333 depresión en la demencia, 534 propiedades únicas de seis fármacos, TOC, 577 trastornos de ansiedad, 368 usos clínicos de, 289 ketamina, 106, 328-32, 353, 376, 569-71 lamotrigina, 350-1

lemborexant, 423 leptina, 415 levodopa, 170 levomilnacipran, 300, 303 licarbazepina, 352 ligandos alfa-2-delta, 366, 377, 380 alivio del dolor, 398 combinaciones de IRSN, 399 lisdexanfetamina, 473, 575 litio, 48, 332, 345-6 lofexidina, 561 LSD, 358, 568 ludopatía, 575 lumateperona, 227, 237-9 lurasidona, 226, 236, 343

magnesio, 104 manía

bloqueadores de serotonina y la dopamina en, 338, 342 características mixtas de, 248, 251 tratamiento anticonvulsivo, 346 tratamiento con carbamazepina, 350 tratamiento con estabilizadores del humor, 288 tratamiento con litio, 345 tratamiento con valproato, 349 tratamiento farmacológico, 195

Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) episodio depresivo mayor, 245 episodio maníaco, 245 insomnio, 420 características mixtas, 248 TDAH, 463 materia gris, dolor crónico, 387-90 mazindol, 485 MDMA, 356, 376, 378, 569-71 psicoterapia asistida, 574 MDPV, 546 melatonina, 275, 439, 440 memantina, 520, 521-4, 533 memorja, traumática, 356, 366, 375, 574 metabolismo de la glucosa, 490 metadona, 355, 559, 560, 561, 562 metformina, 201 metilación del ADN, 24 metilación, 23, 24 metilfenidato, 441-2, 469-72, 484 formulaciones, 470 método Sinclair, 573 mianserina, 309 microARN (miARN), 27 miedo, 363-6 hiperactividad noradrenérgica, 371 neurobiología de, 364-5 migrantes, 150 milnacipran, 300, 303 mirtazapina, 232, 308-13, 333 modafinilo, 333, 442-4 modelo ABC de la apatia, 536 modulación alostérica, 64-6, 261, 262 moléculas proinflamatorias, 270 Molly, 358, 569 monoamina oxidasa (MAO), 253 monoaminas multimodales, 530-2 morfina, 559, 561 motivación, falta de, 536

nalmefeno, 556, 573 naloxona, 560 naltrexona, 306, 556, 561, 563, 573, 575 NAMs (moduladores alostéricos negativos), 64-6 narcolepsia, 407, 430, 433, 435, 443, 444, 446 náuseas y vómitos, 309 nefazodona, 311 neurobiología sueño y vigilia, 402-15 trastornos del humor, 252-76 neurodesarrollo, 151, 152 esquizofrenia, 151-3 TDAH, 463-5 neuroinflamación, 270 neurolépticos, 162 neuronas aferentes primarias, 380, 381 neuronas de proyección, 380 neuronas del asta dorsal, 382-4

neuronas dopaminérgicas, 79 neuronas hipotalámicas, 407 neuronas, 1, 2 estructura general, 2 neuropéptidos, 35 neuroplasticidad e hipótesis de neuroprogresión de la depresión, 266-76 neurotransmisión clásica, 6 neurotransmisión de volumen, 6-9 neurotransmisión química, 1, 28 trastornos del humor, 252-64 9-23, 28, 53 desencadenamiento de la expresión génica, 18 ciclo ultradiano del sueño, 414-16 canales iónicos y, 73-6 anatómica frente a, 1-5 epigenética, 23-6 principios de, 5-9 neurotransmisión retrógrada, 6-7 neurotransmisión sináptica, 4 neurotransmisión, 1, Véase también neurotransmisión química base anatómica de, 1-5 neurotransmisores, 5-6 la psicosis, 79 transportadores. Véase transportadores neutropenia, 224 nicotina, 63, 466, 547-53 tratamiento de la adicción, 548-53 niveles de prolactina, 164, 187, 193 niveles de triglicéridos, 197, 198, 199 nocicepción, 380, 381 vías del dolor, 396 noradrenalina. Véase noradrenalina noradrenalina, 5, 252-6, 370 proyecciones, 279 síntesis, 252 sintonización ineficiente del córtex prefrontal por, 454-63 terminación de la acción, 253 norquetiapina, 227 NRX101, 237 núcleo supraquiasmático, 275, 307 núcleo tuberomamario, 406, 408 nucleosomas, 23 nucleus accumbens, 162 obesidad, 198, 415, 575 ocarbazepina, 352

cascadas de transducción de señales, enzimas como. Véase enzimas vías de NGF (factor de crecimiento nervioso), 6 formas alternativas de administración, prazocin, 370 497-8 olanzapina, 218, 225 combinación de fluoxetina, 293, 326, 78, 133, 136, 139, 157, 524 psicosis depresiva, 78, 157 343 ondansetrón, 556 psicosis desorganizada/excitada, 78

OPC4392, 193 opiáceos, 559 opioides, 375, 390, 556, 559 abstinencia, 573 adicción, 559-60 adicción, tratamiento de, 560-2 sistema de neurotransmisores endógenos, 559 orexina, 409, 435 antagonistas duales de los receptores de orexina, 423-4, 430 orexinas, 406-11 ovillos neurofibrilares (ONF), 488, 502, 503 oxibato de sodio, 446-8 oxicodona (OxyContin), 559 óxido nítrico sintasa, 295 óxido nítrico, 6 paliperidona, 223, 235 PAM (moduladores alostéricos positivos), 64-6, 421-3 parkinsonismo inducido por drogas, 165, 166-9, 181 parkinsonismo, inducido por fármacos, 165, 166-9, 181 paroxetina, 294, 295 pérdida de células neuronales, 488, 490, perospirona, 233, 241 perro de Pavlov, 370 pimavanserina, 231, 240, 526 pitolisante, 444 placas amiloides. Véase amiloide beta polisomnografia, 420, 431 poro alfa, 69, 70 potenciación a largo plazo, 151 potencial de acción, 67, 73 predemencia AD, 500-2 pregabalina, 352, 366, 395, 426 preocupación, 362, 363 hiperactividad noradrenérgica, 372 neurobiología de, 365-9 presión positiva continua en las vías respiratorias, 443 primeros mensajeros, 11, 13 prisiones, 146, 156 propagación de señales, 74 proteína G, 14 proteína precursora de amiloide (PPA), proteína tau, 488, 494, 502, 503 proteínas trampa, 73 proyecciones de monoamina, 279 Prueba de latencia múltiple del sueño, 431 prueba n-back, 449, 451 pruebas genéticas, 323-5 psicosis de la enfermedad de Parkinson,

psicosis paranoica, 78 psicosis relacionadas con el humor, 157 psicosis, 77, 158, Véase también esquizofrenia cannabis y, 563 demencia, 110, 134, 157, 521-3 demencia, prevalencia en, 521 demencia, tratamiento de, 523-7 depresivo, 78, 157 Enfermedad de Parkinson. Véase psicosis de la enfermedad de Parkinson hipótesis de hiperfunción de serotonina de, 131-41 hipótesis de la dopamina de, 79-95, 110-14, 141 hipótesis de serotonina de, 111-41 hipótesis del glutamato, 95-114 otros trastornos psicóticos, 156-8 paranoide, 78 relacionada con el humor, 157 síntomas de, 77-8 síntomas positivos de, 90, 92-3 tratamiento farmacológico. Véase fármacos dirigidos a los receptores de serotonina, fármacos dirigidos a los receptores de dopamina D, vías de neurotransmisión, 79 psicoterapia asistida con ketamina, 574 psicoterapia asistida por alucinógenos, 355-8, 376 psicoterapia asistida por disociación, 574 psicoterapia asistida, experiencia psicodélica, 568 psicoterapia asistida con ketamina, 574 asistida con MDMA, 574 asistida con psilocibina, 574 asistida por alucinógenos, 355-8, 376 asistida por disociación, 574 TEPT, 378 terapia cognitivo-conductual, 374, 377, 576 trastornos de ansiedad, 359 psilocibina, 358, 376, 568, 569 psilocina, 568 puntuación de riesgo poligénico, 150

quejas subjetivas de memoria, 487, 488 quetiapina, 219, 220, 227-32, 326, 343 quimioterapia, efectos secundarios, 309 quinidina, 353-4, 534, 536

radafaxina, 304 ramelteon, 439 rasagilina, 338 recaida, 571 en la depresión, 284, 286 receptores AMPA, 101, 104, 330, 331 receptores de dopamina D,, fármacos dirigidos a, 204-41

receptores de dopamina D., Véase agonistas, 37-41 también fármacos dirigidos a los antagonistas, 41-3 receptores de dopamina D. espectro de agonistas, 37, 43, 45 pre y postsinápticos, 228 estructura y función, 36 receptores de dopamina D., 343-5 no agonista, 37 fármacos dirigidos a, 210, 240, 241 receptores mu-opioides, 390, 556 receptores de dopamina, 81-5 receptores muscarínicos, 506-7 receptores de glutamato ionotrópicos, 54 receptores nicotínicos, 506, 507-9, 548 receptores de glutamato metabotrópicos, recidiva en la depresión, 284 100, 103 recompensa, 542, 544 receptores de glutamato NMDA, 97-101, reconsolidación, 374, 375, 376, 574 104 recuerdos traumáticos, 356, 366, 375, hipofunción, 111, 114 histamina en, 406 red de neurotransmisores de la receptores de glutamato, 99-105 dopamina, 79-91 ionotrópicos, 54 vía mesolímbica, 89, 542-3 metabotrópicos, 100, 103 vía nigroestriada, 87-9 vía talámica, 85 NMDA. Véase NMDA receptores de glutamato via tuberoinfundibular, 85 receptores de histamina, 406 vías clásicas y regiones cerebrales receptores de kainato, 101, 104 clave, 84 receptores de melatonina, 306 red de neurotransmisores del glutamato, receptores de noradrenalina, 254-6, 258 96-106 receptores de orexina, 407 red de serotonina, 113-33 receptores de serotonina. Véase también construir, 119-21 fármacos dirigidos a los receptores reducción del afecto positivo, 280, 306 de serotonina remisión en la depresión, 284, 286 5HT₁₄, 116, 118, 121, 296-9, 317 reserpina, 174 5HT₁₀₀, 125, 318 5HT₁₀₀, 118, 119, 318 resistencia a la insulina, 197, 198, 200 resonancia magnética, 491 5HT_{2A}, 125 5HT_{2A}, hipe respuesta al tratamiento, 155 , hiperactividad/ desequilibrio, respuesta de lucha o huida, 359, 364 111-41 respuesta en la depresión, 284 5HT22, regulación de la liberación de respuestas condicionadas, 539 dopamina, 184-8 retraso psicomotor, 78 5HT, 117, 119 5HT, 125, 293-4 5HT, 125-9, 309-13, 318 5HT, 130 5HT, 130-3, 318-24 riesgo cardiometabólico, 196, 224 riluzol, 352 risperidona, 222, 234, 235 ritmos circadianos, 307, 308 ajuste de, 275 resumen, 114 rivastigmina, 510-16 receptores de tirosina quinasas, 48 roluperidona, 235, 241 receptores dopaminérgicos postsinápticos, 81 safinamida, 338 receptores dopaminérgicos SAGE-217, 322 presinápticos, 81, 82 sales de baño, 546 receptores GABA, 258-64 salivación, excesiva, 224 GABA,, 321, 366, 421-3 samidorfán, 201 GABA,, insensible a las sarpullidos, 352 benzodiacepinas, 263-4 sedación, 197, 202 GABA,, sensible a las segundo mensajero benzodiacepinas, 259-62 a la fosfoproteina mensajera, 13-15 Subtipos de receptores GABA,, 258-61 a las cascadas de fosfoproteínas, 15-18 receptores GABA, insensibles a las formación, 11-14 benzodiazepinas, 263-4 selegilina, 337, 338 receptores GABA, sensibles a las sensibilización central segmentaria, 384 benzodiacepinas, 259-62 sensibilización central suprasegmental receptores ligados a la proteína G, 384, 390 36-45, 50 sensibilización central, 395 agonistas inversos, 42, 44-5 señal reguladora de retroalimentación

negativa, 255

agonistas parciales, 41, 43-4

SEP-363856, 242 serina, síntesis, 97-9 serotonina, 5, 113 ansiedad y, 368-70 proyecciones, 279 psicosis relacionadas con la demencia, 524-7 red neuronal, 121 síntesis y terminación de la acción. 114-15 sertindol, 232, 240 sertralina, 294, 378 setiptilina, 309 signo vital psiquiátrico, 381, 399, 401 signos vitales, 381, 399, 401 silenciamiento de genes, 24, 25 sinapsis axoaxónicas, 1, 3 sinapsis axodendríticas, 1, 3 sinapsis axosomáticas, 1, 3 sinapsis, 1, 3 ampliada, 5 sinaptogénesis, 151, 154 síndrome amotivacional, 563 síndrome de abstinencia, 546, 560 síndrome de deficiencia de dopamina, síndrome de déficit inducido por neurolépticos, 162 sindrome de Stevens Johnson, 352 síndrome hiperglicémico hiperosmolar, 199, 200 síndrome neuroléptico maligno, 169 síndromes de dolor neuropático, 380 síntomas afectivos, 95 positivo y negativo, 278, 280, 306 esquizofrenia, 145 síntomas cognitivos, esquizofrenia, 95, 144, 157 síntomas extrapiramidales, 166 síntomas negativos prodrómicos, 143 síntomas negativos secundarios, 162-3 síntomas negativos, 95, 142-4, 156 secundarios, 162-3 síntomas positivos, 90, 141, 156 psicosis, 92-3 sistema CREB, 15 sistema dopaminérgico fásico, 455 Sistemas ligados a la proteína G, 11, 12, sistemas ligados a las hormonas, 11, 12 sistemas ligados a las neurotrofinas, 11, sistemas ligados a los canales iónicos, 11, 12 sitio activo, 45, 46 sodio potasio ATPasa (bomba de sodio), 32, 33 solriamfetol, 444 Solución Ricitos de Oro, 43, 60, 191, 227, 428 soma, 2

Somnolencia diurna excesiva. Véase hipersomnia somnolencia, 430-4 subunidades beta, 68 sueño no REM, 413, 414 sueño REM, 413, 414, 435 neurobiología del, 402-15 propósito de, 414-15 REM y no REM, 413, 414, 435 suicidio, 145, 156 pacientes con características mixtas, 251 pacientes deprimidos, 251 prevención, 346 tratamiento con clozapina, 223 sulpirida, 202, 205 supersensibilidad, 170, 171 sustancia controlada, 447 sustratos, 45, 46 suvorexante, 423

tasimelteon, 439 TDAH (trastorno por déficit de atención e hiperactividad), 34, 449, 485, 539 comorbilidades, 466, 480 neurodesarrollo, 463-5 síntomas de oposición, 484 síntomas y circuitos, 449-53 sintonización del córtex prefrontal, 454-63 tratamientos, estimulantes, 467-79 tratamientos, futuro, 484 tratamientos, inhibidores de la TNE, tratamientos, síntomas y, 466-7 teoría dopaminérgica de la adicción, 542 - 3TEP beta-amiloide, 499, 501 FDG PET, 490, 492, 502 TEPT. Véase trastorno de estrés postraumático (TEPT) terapia asistida con medicamentos, 561 terapia cognitivo-conductual, 374, 377, 576 terapia de exposición, 374, 378, 574, 576, 577 terapia de luz brillante, 438, 440, 444 test de Stroop, 450, 451

tiramina, 338 tiroides, 333 tirosina hidroxilasa, 253 tirosina, 80, 252 topiramato, 201, 352, 556, 575 tracto espinotalámico, 380 tractos espinobulbares, 380 tradozona, 311-15, 424-5 tranilcipromina, 337

tetrahidrocannabinol (THC), 563, 565,

tetrabenazina, 175-6

transcripción primaria, 26 transducción, 381 Transportador TDA. Véase transportadores de dopamina (TDA) transportador de aminoácidos excitatorios, 96, 99 Transportador de GABA (GAT), 34, 258 transportador vesicular de glutamato, 99 transportador TVMA2, 31, 81, 254 transportadores de dopamina (TAD), 31,80 inhibición, 294, 333 tratamiento del TDAH, 473-9 transportadores de glicina, 34 transportadores de glutamato, 34 transportadores de la membrana plasmática, 30 transportadores de monoamina, 30, 31-4, 208 depresión unipolar, 285-8 Transportadores de TNE. Véase transportadores de noradrenalina (NAT) transportadores de noradrenalina (NAT) 31, 254 transportadores de serotonina (TSER), 31, 33 inhibición de, 289, 296, 317, 318-24 transportadores específicos de aminoácidos neutros (SNAT), 96 transportadores vesiculares, 31, 32, 35 transportadores, 29-35, 50 clasificación y estructura, 29-31 familia de genes SLC1, 31 histamina y neuropéptidos, 35 monoamina, 30, 31-4, 208 vesicular, 32, 35 trastorno bipolar anticonvulsivos con eficacia demostrada, 347-51

anticonvulsivos con eficacia demostrada, 347-51 anticonvulsivos de eficacia incierta, 352-3 bipolar I, 247 bipolar II, 244, 247 tratamiento farmacológico, 338-58 tratamientos combinados, 353 trastorno de ansiedad generalizada, 361, 377 trastorno de ansiedad social, 362, 372,

trastorno de estrés postraumático (TEPT), 360, 362 condicionamiento del miedo, 372 tratamiento farmacológico, 196 tratamientos para, 377, 568, 574 trastorno de la fase avanzada del sueño,

435, 437 trastorno de la fase de sueño retardado, 435, 437 trastorno de pánico, 361, 372, 377

trastorno de sueño-vigilia no 24 horas, 437, 438 trastorno del trabajo por turnos, 435, 436, 444 trastorno depresivo mayor, 246, 252 síntomas centrales, 360 trastorno de ansiedad y, 360-2 trastorno esquizoafectivo, 249 trastorno obsesivo compulsivo (TOC) 295, 360, 576-7 trastorno por atracones, 575 trastorno por uso de opioides, 355 trastornos afectivos, 244 trastornos alimentarios, 293, 575 trastornos centrales de la hipersomnolencia, 432 trastornos de ansiedad, 196, 378 comorbilidad, 360 definición, 360 depresión mayor y, 360-2 hiperactividad noradrenérgica en, 370-2 IMAO, 336 psicoterapia, 359 serotonina y, 368-70 síntomas principales, 360 superposición de síntomas diferentes, 362-3 TDAH y, 468 trastornos del dolor y, 387 tratamiento de, 377-8, 421 trastornos del control de los impulsos, 577-8 trastornos del humor, 244, 282, Véase también manía, depresión características mixtas de, 248, 251-2 descripción de, 244-52 futuros tratamientos para, 353-8 neurobiología de, 252-76 síntomas y circuitos en, 277-82 trastornos del dolor y, 387 tratamientos basados en los síntomas, 279-82

435-8 depresión, 271-5 trastornos impulsivo-compulsivos, 539 atracones, 575 neurocircuito de, 539-43 tratamientos circadianos, 438-40 trazodona, 535 triptófano, 114

trastornos del ritmo circadiano, 430,

unión de sigma-1, 294, 295

valbenazina, 177
valproato sódico, 347-50
vareniclina, 551, 552, 573
variante conductual DFT, 494
VEGF (factor de crecimiento endotelial
vascular endotelial vascular), 329

velocidad de procesamiento, 317
venlafaxina, 299, 302
vía cortico-talámica del glutamato, 105
vía de la recompensa, 572
vía del glutamato hipocampoaccumbens, 104
vía del glutamato tálamo-cortical, 104
vía directa (adelante) de la dopamina,
89, 90
vía dopaminérgica indirecta (de parada),
89, 90
vía dopaminérgica mesocortical, 95
vía dopaminérgica mesocortical, 89,
542-3

vía dopaminérgica nigroestriada, 87-9

vía dopaminérgica talámica, 85

vía dopaminérgica tuberoinfundibular, 85
vía espinal descendente de la
noradrenalina, 390, 392
vía nociceptiva, 381
a la médula espinal, 381-2
de la médula espinal al cerebro, 382-4
vía serotoninérgica espinal descendente,
390, 394
VIAAT (transportadores vesiculares
inhibidores de aminoácidos), 255
vías colinérgicas, 509
vías de glutamato cortico-cortical, 105
vías de glutamato cortico-encefálico, 102
vías de glutamato cortico-estriatal, 104

vigilia, neurobiologia de, 402-15

vilazodona, 296-9

viloxazina, 485
violencia impulsiva, 147, 577
violencia psicopática, 147, 577
violencia psicótica, 146, 577
violencia, 145-7, 575, 577-8
VMAT1, 174
VMATs (transportadores vesiculares de monoamina), 35
vortioxetina, 311, 315-20, 535

ziprasidona, 224, 236 zolpidem, 423 zopiclona, 423 zotepina, 221, 233

xanomelina, 242

Desde 1996, estudiantes y profesionales de la salud mental de todo el mundo han recurrido a la Psicofarmacología esencial de Stahl como la fuente de información más legible sobre los fundamentos de la psicofarmacología, la enfermedad y los mecanismos de los fármacos. Veinticinco años después, la quinta edición de este bestseller da continuidad al orgulloso legado del Dr. Stahl.

La quinta edición del libro de texto esencial de psicofarmacología del Dr. Stahl, establecido desde hace tiempo como la fuente preeminente en su campo, ya está aquí. Con su uso de iconos y figuras que forman el «lenguaje visual» único del Dr. Stahl, esta obra es la fuente de información más legible sobre los mecanismos de las enfermedades y los fármacos para todos los estudiantes y profesionales de la salud mental que buscan comprender y utilizar la terapéutica actual, y anticipar el futuro de nuevos medicamentos.

Todos los aspectos del libro han sido actualizados, con la claridad explicativa que solo el Dr. Stahl puede aportar. La nueva edición incluye más de 500 figuras nuevas o actualizadas, un esquema de color intuitivo, 14 nuevos usos para fármacos antiguos y 18 fármacos totalmente nuevos; se incluye también la psicosis de la enfermedad de Parkinson, los síntomas conductuales de la demencia y los rasgos mixtos en los episodios depresivos mayores, así como información ampliada sobre los usos médicos del cannabis y la psicoterapia asistida por alucinógenos.

«Esta quinta edicion no es una simple reelaboracion de las ediciones anteriores, sino una vision totalmente nueva. Representa un modelo para la forma en que deberíamos cubrir otras áreas de la neurociencia.»

Ellen Frank, PhD, Profesora emérita distinguida de Psiquiatría, Universidad de Pittsburgh Escuela de Medicina de Pittsburgh.

«El Dr. Stahl ha destilado los últimos avances en neurociencia para renovar completamente esta edicón. El talento del Dr. Stahl consiste en hacer que las ideas complejas sean fáciles de entender. No es una hazaña pequeña. Lo hace con explicaciones concisas, diagramas claros y analogías remarcables.»

Profesor Oliver Howes, MRCPsych, PhD, DM, Profesor de Psiquiatria Molecular, King's College e Imperial College de Londres.

«Psicofarmacología esencial de Stahl, 5.ª edicion, es una obra maestra de impecable erudición y del arte de la educación. La firma del Dr. Stahl es la tremenda extensión de conocimientos de este libro que proporciona no solo la ciencia, sino también la claridad en la comprensión de conceptos complejos de la psicofarmacología psiquiátrica. El Dr. Stahl ha demostrado una vez mas que es un "educador popular".»

Roger S. McIntyre, MD, FRCPC, Profesor de Psiquiatría y Farmacología, Universidad de Toronto, Canadá. Jefe de la Unidad de Psicofarmacología de los Trastornos del Humor y presidente y director ejecutivo de la Brain and Cognition Discovery Foundation (BCDF), Toronto, Canadá. «La edición actual es aún más notable que sus predecesoras por su capacidad de proporcionar información útil y, de hecho, esencial para los distintos niveles de experiencia. Es notable que algo tan legible y accesible a un nivel muy básico pueda seguir siendo increíblemente informativo incluso para los psicofarmacólogos más experimentados.»

Richard J. Porter, Profesor de Psiquiatría, Jefe del Departamento de Medicina Psicológica y Director de la Unidad de Investigación Clínica de Salud Mental Universidad de Otago.

«Psicofarmacología esencial de Stahl, 5.ºedicion, es realmente el libro de texto de referencia sobre la farmacología de las sustancias psicotrópicas.»

Dr. Richard C. Shelton, Profesor Charles Byron, Irlanda, Director del Centro de Depresión y Suicidio de la UAB, Departamento de Psiquiatría y Neurología de la Conducta. Director de Investigación, Campus Médico Regional de Huntsville de la UAB, Facultad de Medicina Universidad de Alabama en Birmingham.

